




ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

CRIBADO SECUENCIAL DE PREECLAMPSIA

Doctoranda: **Erika Bonacina**

Director: **Dr. Manel Mendoza Cobaleda**

Doctor en Pediatría, Obstetricia y Ginecología por la Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor: **Dr. Antonio Gil Moreno**

Coordinador del Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva
de la Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma
de Barcelona

DEPT. DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA
Facultat de Medicina – Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona 2023

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTOR DE TESIS

El Dr. Manel Mendoza Cobaleda y el Dr. Antonio Gil Moreno

CERTIFICAN:

Que la tesis por compendio de artículos titulada “Cribado secuencial de preeclampsia” elaborada por Erika Bonacina y dirigida por los abajo firmantes, es apta para ser defendida ante el Tribunal evaluador para optar al grado de doctor en Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

Dr. Manel Mendoza Cobaleda

Director de tesis

Dr. Antonio Gil Moreno

Tutor de tesis

Doctoranda: **Erika Bonacina**

En Barcelona, a 19 de mayo de 2023

AGRAÏMENTS

El meu agraïment més gran va a totes les pacients que han participat en els estudis i que han fet possible realitzar aquesta tesi doctoral. L'embaràs és una etapa única i també delicada a la vida d'una dona, amb molts dubtes i preocupacions; per aquest motiu, el fet d'atorgar-nos la confiança que es requereix per poder explorar un nou camí no és fàcil, per la qual cosa la meva màxima admiració i gratitud és per a elles.

En segon lloc, vull donar les gràcies a totes/tots les/els companyes/companys que diàriament fan un esforç ingent perquè la Sanitat Pública, i en especial l'Hospital Vall d'Hebron, segueixi mantenint el seu actual grau d'excel·lència i promogui l'avenç científic i humà necessari perquè l'assistència als nostres pacients sigui la millor possible. Moltes vegades aquest treball es fa a càrrec d'un esforç personal que va molt més enllà del simple fet de complir l'exercici d'una professió.

Vull donar les gràcies a la Dra. Carreras per haver-me donat la possibilitat de desenvolupar-me professionalment i científicament al seu equip, per haver-me atorgat la confiança necessària per portar una consulta complexa com és la d'insuficiència placentària.

Vull donar les gràcies també a totes les persones que han contribuït a fer que els treballs publicats hagin vist la llum: el personal d'ecografia, les auxiliars de la consulta, els companys d'Alt Risc Obstètric i de Medicina Fetal, el personal de la sala de parts i dels Centres d'Atenció primària. Especialment vull donar les gràcies a la Dra Nerea Maiz pel suport científic als articles publicats, a la Dra Suy per haver cregut en el projecte, al Dr Gil com a tutor de la tesi doctoral i a Eugenia i Paz per trobar sempre la forma de que el treball de recerca durant la consulta fos més fàcil i àgil. Per a tots ha estat un esforç important, però he rebut el seu suport sense reserves.

Crec que és important recordar que, abans que metges i científics, som persones, que necessitem un teixit social al voltant per poder desenvolupar-nos i dur a terme projectes importants. En aquest sentit, vull donar les gràcies a tots els meus companys de residència, als que m'han ensenyat la professió i especialment als que han compartit amb

mi els moments més difícils i m'han donat suport al llarg del camí, els meus coR: Lidia Illán, Laia Regincós , Eduardo Reyes i Nacho Grafiá.

Especialment, m'agradaria donar les gràcies al Dr. Manel Mendoza, director d'aquesta tesi doctoral i inesgotable company de feina. Agraeixo sobretot la seva capacitat de veure més enllà dels obstacles, de creure en grans projectes, de no quedar-se amb l'aparença i posar l'ànima en tot allò que fa. M'ha acompanyat i vist créixer pel camí científic, des de la residència fins a l'elaboració d'una tesi doctoral. Molt del que sóc professionalment ho dec a ell. M'agradaria a més subratllar el suport humà que he rebut per part seva en innumbrables ocasions, i sobretot aquest any que ha estat, a nivell personal, un dels més difícils que he hagut d'enfrontar. Si he aconseguit arribar a presentar aquesta tesi doctoral és pel suport, abans que científic, humà, que he rebut per part seva. Em falten paraules per expressar la gratitud que sento.

Finalment, dono les gràcies a la meva família perquè no estaria aquí sense ells. No és fàcil deixar anar a qui s'estima, però sempre m'han empès a volar, fins i tot si això suposava estar lluny d'ells. Gràcies pare, mare, Lilli, Angelo, Dario, Silvano, Anna, Giulia i Ilaria. No hi ha distància que ens pugui allunyar.

Els que vivim fora sabem que hi ha una família que no és de sang, però que és igual d'important. Per això vull donar les gràcies també a Daniela, Gabriele, Valeria, Paulina, Anna, Julia i a tots els amics que mai m'han fallat durant aquests anys lluny de casa, i també a la família que ha estat i ja no és, perquè aquesta tesi no estaria, sense el que ha significat per a mi.

Gràcies a tots/es de cor.

*La capacidad de plantear
preguntas de naturaleza compleja,
no es de menor importancia
que la capacidad de brindarles respuestas.*

*(Benoît Mandelbrot.
Matemático.
1924-2010)*



ÍNDEx

AGRAÍMENTS

ÍNDEx

SIGLAS Y ABREVIACIONES	11
1. INTRODUCCIÓN	15
2. PREECLAMPSIA	19
2.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA	19
2.2 CLASIFICACIÓN	24
2.3 ETIOPATOGENIA	27
2.3.1 Placentación.....	27
2.3.2 Exceso de factores antiangiogénicos	29
2.3.3 Predisposición materna	32
2.4 MANEJO	36
3. CRIBADO DE PREECLAMPSIA	43
3.1 FACTORES DE RIESGO	43
3.2 DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS	47
3.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS	51
3.4 CRIBADO DE PRIMER TRIMESTRE	58
4. PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA	67
4.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	67
4.2 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.....	67
4.3 OTROS FÁRMACOS Y SUPLEMENTOS	72
5. HIPÓTESIS.....	81
6. OBJETIVOS.....	85

6.1. OBJETIVO PRINCIPAL	85
6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	85
7. PUBLICACIONES	89
7.1. MÉTODOS.....	89
7.2. RESULTADOS	92
7.3. ASPECTOS ÉTICOS	101
7.4. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN	102
7.3. ARTÍCULOS.....	102
8. DISCUSIÓN	147
8.1. VALIDACIÓN INTERNA DEL ALGORITMO GAUSSIANO	147
8.2. SUSPENSIÓN DEL AAS	152
9. CONCLUSIONES	161
BIBLIOGRAFÍA	165

SIGLAS Y ABREVIACIONES

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADAM 12	Disintegrina y metaloproteinasa 12
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotrasferasa
CIR	Retraso de crecimiento intrauterino
COX	Enzimas ciclooxigenasa
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera
FDA	Food and Drug Administration
FMF	Fetal Medicine Foundation
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HELLP	Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia
HLA	Antígeno leucocitario humano
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IMC	Índice de masa corporal
IP Aut	Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas
KIR	Receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas
LDH	Lactato deshidrogenasa
MoMs	Múltiplos de la mediana
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
OMS	Organización mundial de la salud
PAM	Presión arterial media
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
PE	Preeclampsia
PIGF	Factor de crecimiento placentario
PP13	Proteína placentaria 13

RR	Riesgo relativo
sEng	Endoglina soluble
sFlt-1	Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms
TGF β	Factor de crecimiento transformante β
TRA	Tratamientos de reproducción asistida
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VDBP	Proteína de unión a la vitamina D
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The paint is applied in a textured, layered manner, creating organic, flowing shapes that dominate the right side and bottom of the frame, while the left side remains mostly white.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad propia del embarazo que afecta entre un 2 y un 4% de las gestaciones. Es de origen multifactorial pero la placentación anómala tiene un papel importante en su desarrollo. La PE es un trastorno multisistémico, que generalmente se manifiesta con hipertensión arterial (HTA) asociada con afectación de algún órgano diana, a partir de la semana 20 de embarazo. La PE es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal^{1,2} en el mundo, y, a pesar de que se dispone de medidas preventivas, no existe tratamiento curativo, salvo la finalización electiva del embarazo. Sin embargo, la finalización extremadamente prematura de la gestación podría conllevar un aumento de morbilidad neonatal e incluso a largo plazo para el recién nacido. Además, las mujeres con PE tienen entre 5 y 12 veces más riesgo de padecer una enfermedad renal terminal, 4 veces más riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral y 2 veces más riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular en etapas posteriores de su vida³.

Por todas estas razones, la comunidad científica ha dedicado un esfuerzo ingente en desarrollar medidas destinadas a prevenir la PE.

En la última década, se han utilizado diversas estrategias para detectar a las pacientes con mayor riesgo de PE y, en esta población, se han testado diferentes fármacos y suplementos para intentar reducir su incidencia.

Actualmente disponemos de programas de cribado en primer trimestre de embarazo muy sofisticados que nos permiten identificar hasta el 90% de las pacientes que desarrollarán la enfermedad, para una tasa de falsos positivos del 10-15%⁴⁻⁶. En esta población de riesgo, se ha demostrado que la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas, reduce el riesgo de desarrollar PE entre un 60 y un 80%⁷.

Sin embargo, la administración de fármacos nunca está exenta de riesgos, especialmente en embarazadas, en las que generalmente no existen estudios controlados en humanos sobre la exposición a una determinada sustancia. Además, el AAS se ha asociado a diversos efectos adversos en gestantes, como son el desprendimiento de placenta normoinsera (DPPNI), el cierre prematuro del ductus arterioso o las complicaciones hemorrágicas periparto.

Por estas razones, es de primordial importancia que la exposición a fármacos en el embarazo sea con la menor dosis y durante el menor período de tiempo posible.

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The paint is applied in broad, textured strokes, creating a sense of movement and depth. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 2. PREECLAMPSIA

2. PREECLAMPSIA

2.1 Concepto y epidemiología

La PE es un trastorno multisistémico, de causa multifactorial donde la placenta tiene un papel protagonista. El diagnóstico de PE se basa, según la definición del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), en la aparición de HTA (o empeoramiento de HTA previa) asociada con algún signo de afectación de órgano diana, después de la semana 20 de gestación. Por HTA se entiende una presión arterial sistólica de 140mmHg o más o una presión arterial diastólica de 90mmHg o más en dos ocasiones separadas al menos por 4 horas. Por afectación de órgano diana se entiende la presencia de proteinuria de al menos 300g en 24 horas, o un cociente proteína/creatinina en orina de al menos 300mg/g, o, en ausencia de métodos cuantitativos, la presencia de al menos dos cruces de proteinuria en la tira reactiva de orina. En ausencia de proteinuria, también se considera afectación de órgano diana la presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos: trombocitopenia (<100 plaquetas $\times 10^9/L$), insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina >1.1 mg/dL o duplicación de su concentración basal), alteración de función hepática (concentración de transaminasas dos veces el valor basal), edema pulmonar, cefalea de nueva aparición que no responde a medicación y que no se puede justificar con otro diagnóstico, o síntomas visuales.⁸ Existen otras guías con criterios diagnósticos de PE ligeramente distintos, como se muestra la Tabla 1. Las diferencias más importantes entre estas guías son el hecho de considerar la presencia de un feto con retraso de crecimiento

intrauterino (CIR) o la presencia de alteración de factores angiogénicos, como signos de afectación de órgano diana.⁸⁻¹¹

La PE complica entre un 2 y un 4% de las gestaciones, y es responsable de 46.000 muertes maternas y 500.000 muertes fetales y neonatales cada año en el mundo,² lo cual la convierte en una de las tres principales causas de muerte materna en los primeros 6 días postparto,¹² junto con la hemorragia y las infecciones.

En la actualidad, el único tratamiento curativo consiste en la expulsión de la placenta, mediante la finalización electiva del embarazo. Esto conlleva que la PE sea responsable de 3 millones de partos prematuros registrados cada año en el mundo.¹³ A nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de muerte en niños menores de 5 años, además de asociar importante morbilidad en los supervivientes. Las complicaciones a corto plazo de la prematuridad incluyen un mayor riesgo de afecciones respiratorias neonatales, sepsis, enterocolitis necrotizante, afecciones neurológicas, así como dificultades de la alimentación y problemas auditivos y visuales.^{14,15} Estas complicaciones no solamente afectan a los prematuros extremos, ya que los recién nacidos prematuros tardíos (34+0 - 36+6 semanas de gestación) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir resultados adversos que los recién nacidos a término.^{16,17} Además, el nacimiento prematuro se ha relacionado con peor desarrollo neurológico, mayores tasas de ingresos hospitalarios y dificultades socioemocionales y de aprendizaje en la infancia.^{18,19} También conlleva importantes costes sanitarios a

largo plazo, así como considerables dificultades psicológicas y económicas para las familias de los recién nacidos prematuros.^{20,21}

Si bien el alumbramiento resuelve los signos y síntomas de la PE, las mujeres que han desarrollado la enfermedad durante la gestación tienen el doble de riesgo de sufrir infartos de miocardio, más de 4 veces el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal, y 4 veces el riesgo de presentar un ictus, en el transcurso de sus vidas.³

La morbilidad se relaciona especialmente con la PE con criterios de gravedad, la cual ocurre en un 25% de los casos de PE. Según los criterios ACOG, la PE con criterios de gravedad se define como aquella acompañada de:⁸

- Tensión arterial sistólica igual o superior a 160 mm Hg, o tensión arterial diastólica igual o superior a 110 mm Hg en dos ocasiones con un intervalo de al menos 4 horas (a menos que se inicie un tratamiento antihipertensivo antes de este tiempo)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$)
- Deterioro de la función hepática no justificado por diagnósticos alternativos e indicado por concentraciones sanguíneas de más del doble del límite superior de las concentraciones normales de transaminasas, o por dolor persistente grave en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responda a la medicación
- Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL o duplicación de la concentración de creatinina sérica basal en ausencia de otra enfermedad renal)

- Edema pulmonar
- Cefalea de nueva aparición que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos
- Trastornos visuales

Tabla 1. Comparación entre criterios diagnósticos de PE

The American College of Obstetricians and Gynecologists	The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia	Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia
ACOG	ISSHP	SEGO	SCOG
HTA > 140/90 mmHg > 20 semanas	HTA > 140/90 mmHg > 20 semanas	HTA > 140/90 mmHg > 20 semanas	HTA > 140/90 mmHg > 20 semanas
Y	Y	Y	Y
Proteinuria (≥300mg/24h, cociente ≥300mg/g, o 2+ en tira reactiva)	Proteinuria (≥300mg/24h, cociente ≥300mg/g, o 2+ en tira reactiva)	Proteinuria (≥300mg/24h, cociente ≥300mg/g)	Proteinuria (≥300mg/24h, cociente ≥300mg/g, o 2+ en tira reactiva)
O	O	O	O
Complicaciones neurológicas: Cefalea de nueva aparición que no responde a medicación y que no se puede justificar con otro diagnóstico o síntomas visuales	Complicaciones neurológicas: edamipsia, alteración del estado mental, ceguera, ictus, clonus, cefalea severa, o escotomas visuales persistentes	Alteraciones neurológicas: alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea o clonus	Complicaciones neurológicas: hiperreflexia con clonus o cefalea intensa, alteraciones visuales, estupor o acufenos
Edema pulmonar	Edema pulmonar		Edema pulmonar
Complicaciones hematológicas: Trombocitopenia (<100 plaquetas x10 ⁹ /L)	Complicaciones hematológicas: recuento de plaquetas < 150 x10 ⁹ /L, CID, hemólisis	Complicaciones hematológicas: Trombocitopenia (<100 plaquetas x10 ⁹ /L) Hemólisis (esquistocitosis, elevación LDH > 600 UI/L, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina), CID (aumento TP o del dímero-D, disminución del fibrinógeno)	Complicaciones hematológicas: Trombocitopenia (<100 plaquetas x10 ⁹ /L)
Insuficiencia renal aguda: concentración sérica de creatinina >1.1 mg/dL o duplicación de su concentración basal	Insuficiencia renal aguda: creatinina ≥ 90 µmol/L o 1 mg/dL	Alteraciones renales: Oliguria (< 30-35 ml/h o < 500 ml/24 h) o insuficiencia renal (creatinina en sangre ≥ 90 µmol/l o 1 mg/dl)	Alteraciones renales: Oliguria (< 500 ml/24 h) o Insuficiencia renal (creatinina en sangre > 1,2mg/dL o urea >40mg/dL)
Afectación hepática: concentración de transaminasas dos veces el valor basal	Afectación hepática: elevación de las transaminasas como ALT o AST > 40 UI/L con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico	Afectación hepática: Epigastalgia o dolor en hipocondrio derecho o concentración de transaminasas dos veces el valor basal	Afectación hepática: Epigastalgia o dolor en hipocondrio derecho o concentración de transaminasas dos veces el valor basal
	Disfunción uteroplacentaria: desprendimiento, desequilibrio angiogénico, restricción del crecimiento fetal, Doppler arterial umbilical anormal o muerte fetal intrauterina	Disfunción uteroplacentaria: restricción del crecimiento fetal	Disfunción uteroplacentaria: restricción del crecimiento fetal con índice de pulsatilidad de arterias uterinas patológico (>p95)
			HTA ≥ 160/100mmHg en 2 ocasiones

2.2 Clasificación

La PE forma parte de los llamados “estados hipertensivos del embarazo”, entre los cuales podemos encontrar, además, las siguientes entidades:

- Hipertensión gestacional
- Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento bajo de plaquetas)
- Eclampsia

Según la clasificación ACOG podemos definir como **hipertensión gestacional** una presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg o una diastólica igual o superior a 90 mmHg, o ambas, en dos ocasiones con un intervalo de al menos 4 horas tras 20 semanas de gestación, en una mujer con una tensión arterial previamente normal y siempre que no se acompañe de ningún signo o síntoma que indique afectación de órgano diana.

Con **síndrome de HELLP** nos referimos a la presencia simultánea de lactato deshidrogenasa (LDH) ≥ 600 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) elevadas más de dos veces el límite superior de la normalidad, y recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$. La peculiaridad de este síndrome es que, hasta en un 15% de los casos, no se presenta con hipertensión o con proteinuria. Diversos autores consideran el síndrome de HELLP como un subtipo de preeclampsia grave con mayor afectación sistémica.

La **eclampsia** es la manifestación más grave de los estados hipertensivos del embarazo, y se define como la presencia de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales, de nueva aparición y en ausencia de otras afecciones causantes como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o consumo de drogas.⁸ Su diagnóstico, por tanto, es de exclusión y su aparición conlleva la finalización inmediata de la gestación.

Además de clasificar la PE dentro de los diferentes estados hipertensivos del embarazo, que representan probablemente un continuum dentro de un espectro, otra importante clasificación de la PE se basa en el momento de finalización del embarazo, de manera que distinguimos entre:

- **Preeclampsia precoz:** la que requiere finalización antes de la semana 34 de gestación. Complica el 0.25% de los embarazos.²
- **Preeclampsia tardía:** la que requiere finalización después de las 34 semanas de gestación²². Complica alrededor del 3% de los embarazos.²

Esta clasificación responde a la necesidad de distinguir entre dos condiciones que presentan una patogénesis y un pronóstico diferentes, tanto a nivel fetal como materno. Como veremos en detalle más adelante, en ambos casos la base fisiopatológica reside en una placentación alterada; sin embargo, las alteraciones placentarias desempeñan un papel preponderante en la PE precoz, mientras que en la tardía tienen un peso menor, e intervienen con más impacto los

factores de riesgo propiamente maternos. A nivel pronóstico, la PE precoz se asocia a complicaciones maternas hasta en un 70% de los casos, mientras que la PE tardía presenta complicaciones maternas en alrededor de un 5% de los casos. La muerte fetal o neonatal es más frecuente en la PE precoz, con una incidencia que oscila entre el 2% y el 40%, si consideramos los casos que aparecen después de la viabilidad (24 semanas de gestación). Por el contrario, en la PE tardía la incidencia de muerte fetal/neonatal es inferior al 1%.² La probabilidad de muerte perinatal/morbilidad neonatal grave es aproximadamente 16 veces mayor respecto a un embarazo normal en la PE precoz y sólo 2 veces mayor en la de inicio tardío.²³

Existe también otra clasificación que distingue entre:

- **Preeclampsia pretérmino:** la que requiere finalización antes de la semana 37 de embarazo. Complica el 0.6-0.7% de las gestaciones.
- **Preeclampsia a término:** la que requiere finalización a partir de la semana 37 de embarazo. Complica alrededor del 3% de las gestaciones.²

Esta clasificación responde más a la exigencia práctica de distinguir entre una condición que resulta en un parto prematuro y otra que no presenta esta complicación, más que a una real diferencia fisiopatológica. Sin embargo, si bien las complicaciones fetales/neonatales son pocas en la PE a término, sigue habiendo un 2-4% de complicaciones maternas, las cuales, siendo la PE a término más

frecuente que la pretérmino, suponen una importante causa de morbimortalidad materna.²

2.3 Etiopatogenia

La preeclampsia es una enfermedad originada por la placenta, la cual se cree que progresa en 2 etapas (Figura 1):

- 1) Placentación anormal (primer trimestre)
- 2) "Síndrome materno" (segundo y tercer trimestre) caracterizado por un exceso de factores antiangiogénicos^{1,24,25}

2.3.1 Placentación

Durante la implantación normal de la placenta, las células del citotrofoblasto migran a las arterias espirales uterinas maternas, formando senos vasculares en la interfase feto-materna para proporcionar nutrición al feto. Esta invasión progresa profundamente en la arteria espiral hasta el nivel del miometrio,^{26,27} lo que conduce a una amplia remodelación de la pared muscular de las arteriolas espirales maternas convirtiéndolas en vasos de baja resistencia, alta capacitancia y alto flujo.²⁶ En las placentas destinadas a desarrollar PE, las células del citotrofoblasto de tipo epitelial proliferativo no logran transformarse en células de tipo endotelial invasivo, lo que causa una remodelación incompleta de las arterias espirales.²⁷ La remodelación inadecuada de las arterias espirales da lugar a vasos maternos estrechos y de elevada resistencia, lo cual genera una isquemia placentaria relativa.²⁸ Las arterias espirales estrechas son propensas a

la aterosclerosis, caracterizada por la presencia de macrófagos cargados de lípidos en la luz, necrosis fibrinoide de la pared arterial y un infiltrado perivascular mononuclear,²⁹ lo que conduce a un mayor compromiso del flujo placentario. Aún no hay acuerdo sobre los mecanismos que subyacen a la transformación deficiente de las arterias espirales. Una posible explicación podría ser la inadaptación inmunitaria. En un estudio de casos y controles con 401 pacientes se observó que el riesgo de PE aumentaba en los embarazos en los que el feto era portador de determinados alelos del antígeno leucocitario humano (HLA)-C en combinación con homocigosidad materna para el alelo A del gen que codifica para el receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas (KIR)³⁰.

En la PE también se observan cambios ateroscleróticos en las arterias radiales maternas que irrigan la decidua. Histológicamente, los vasos deciduales normales del tercer trimestre se caracterizan por un endotelio plano y una pérdida de la capa media de músculo liso, mientras que las deciduas preeclámpticas muestran signos de endotelio edematoso, hipertrofia de la media del vaso y pérdida de las modificaciones del músculo liso (como se observa en la aterosclerosis), lo que caracteriza la vasculopatía decidual.³¹

Además de la insuficiencia uteroplacentaria, una decidualización uterina deficiente ocasionada por alteraciones a nivel de la expresión génica, puede favorecer el desarrollo de la PE.³²

Todos estos cambios producen un ambiente hipóxico a nivel placentario. Mientras que una baja tensión de oxígeno seguida de una oxigenación del flujo sanguíneo materno da lugar a una placentación normal, la hipoxia intermitente y la reoxigenación causadas por una mala invasión de las arterias espirales pueden provocar estrés oxidativo¹. El estrés oxidativo promueve, por un lado, la transcripción de factores antiangiogénicos como la tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1), por el otro se traduce en un desequilibrio de las especies reactivas del oxígeno, objetivable en el trofoblasto preecláptico ex vivo.¹

2.3.2 Exceso de factores antiangiogénicos

Hace casi 20 años, varios grupos identificaron niveles elevados de la proteína antiangiogénica sFlt-1 en placentas de mujeres con diagnóstico clínico de PE.^{33,34} La sFlt-1 es una proteína soluble que ejerce efectos antiangiogénicos al unirse e inhibir la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PlGF), que son proteínas proangiogénicas³⁵ (Figura 2). El VEGF es importante para el mantenimiento de la función de las células endoteliales, especialmente en el endotelio fenestrado, que se encuentra en el cerebro, el hígado y los glomérulos, los principales órganos afectados por la PE.³⁶ Miembro de la familia VEGF, el PlGF es importante en la angiogénesis y se une selectivamente a VEGFR1/sFlt-1.³⁷

Varios hallazgos implican sFlt-1 en la patogénesis de la PE:

- La presencia de niveles elevados de proteína sFlt-1 en plasma o suero maternos de pacientes diagnosticadas de PE³⁴
- La elevada expresión de RNA mensajero de sFlt-1 en placentas preeclámpticas³⁸
- La inyección de sFlt-1 exógena en roedores provoca hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular^{34,39}
- El tratamiento de pacientes con cáncer con fármacos anti-VEGF provoca hipertensión y proteinuria⁴⁰.

Además de los niveles elevados de sFlt-1, los niveles circulantes de PlGF libre se ven reducidos en mujeres con PE, lo que sugiere un desequilibrio de proteínas antiangiogénicas y proangiogénicas³⁴.

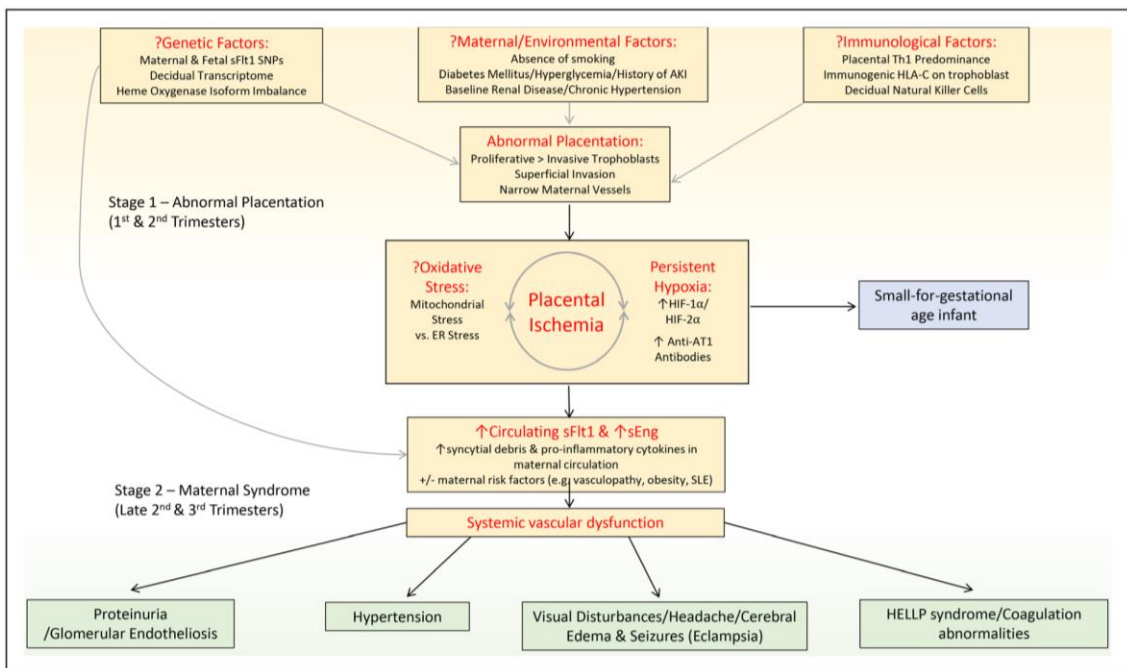
En la PE se detecta también un estado proinflamatorio, en el que hay una desregulación en el equilibrio de citoquinas proinflamatorias y factores antiinflamatorios, como la interleukina 10, que, además, promueve la diferenciación de las células T hacia las células T helper de tipo 2. En la PE, un cambio aberrante hacia el fenotipo T helper de tipo 1 provoca una invasión insuficiente del trofoblasto¹. Asimismo, la PE se asocia a niveles elevados del complemento y a alteraciones genéticas del factor C3 del complemento,⁴¹ sobre todo en los casos con síndrome de HELLP.

Por lo tanto, la patogénesis de la PE es extremadamente multifactorial, y todos los factores producen finalmente una disfunción endotelial generalizada que ocasiona los signos y síntomas de la enfermedad:

proteinuria, hipertensión, alteración hepática, edema y síntomas neurológicos y auditivos.

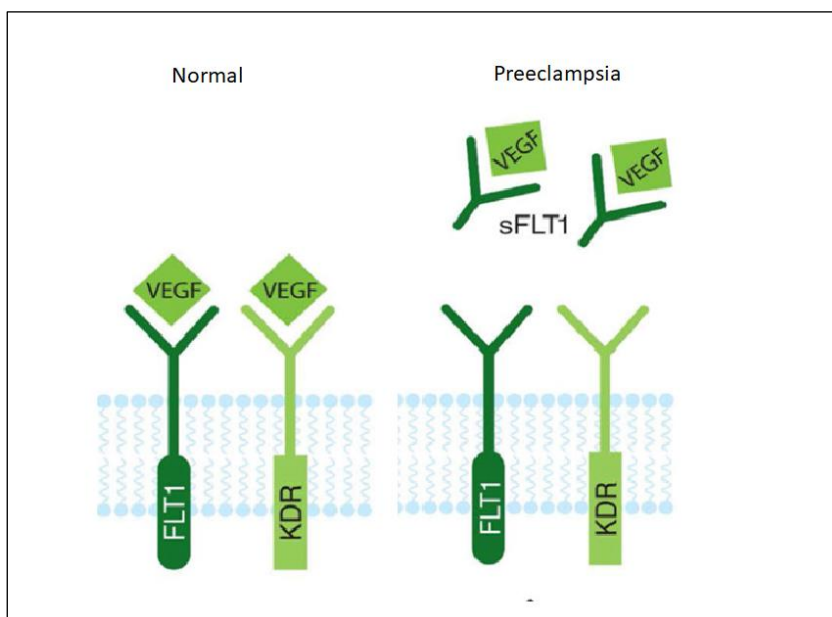
La alteración placentaria, si bien es presente en todo tipo de PE, es sobre todo evidente en los casos de PE precoz⁴², mientras que, en los casos de PE tardía, intervienen con más peso los factores maternos que detallaremos a continuación.

Figura 1. Patogénesis de la preeclampsia



Extraído de Rana *et al.* Preeclampsia: pathophysiology, challenges and perspectives. Circulation Research. 2019.

Figura 2. sFlt-1 produce disfunción endotelial antagonizando VEGF



Extraído y modificado de Rana *et al.* PE: pathophysiology, challenges and perspectives. Circulation Research. 2019.

2.3.3 Predisposición materna

Varios factores de riesgo maternos se han asociado con el desarrollo de PE⁴³.

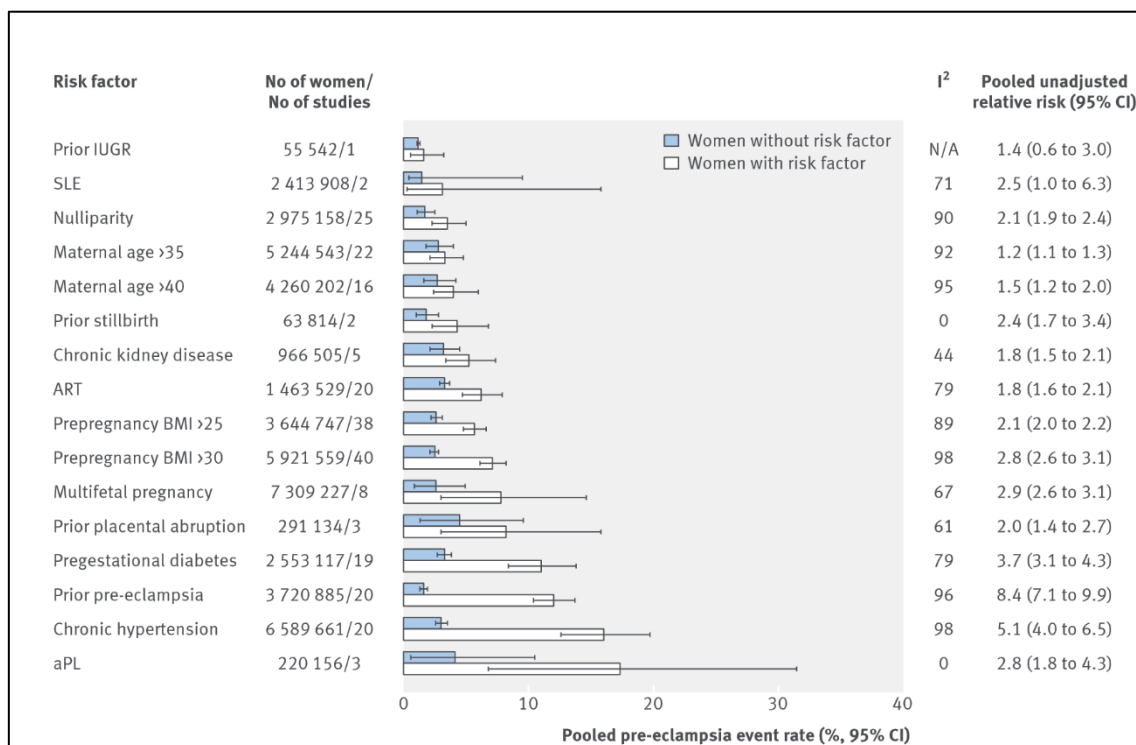
Antecedente de enfermedad hipertensiva en gestación anterior y nuliparidad: Un amplio estudio poblacional, que incluyó a 763.795 mujeres nulíparas con primer parto entre 1987 y 2004, mostró que el riesgo de PE era del 4,1% en el primer embarazo y del 1,7% en los embarazos posteriores en general.

Sin embargo, el riesgo era del 14,7% en el segundo embarazo para las mujeres con antecedentes de PE en su primer embarazo y del 31,9% para las mujeres que tuvieron PE en los dos embarazos anteriores. El riesgo de PE en las mujeres multíparas sin antecedentes de PE era del 1.1%.

Estas observaciones sugieren que el riesgo de PE es mayor en las nulíparas que en las mujeres sin antecedentes de PE. En las mujeres multíparas, el riesgo de PE en embarazos posteriores depende de los antecedentes de PE⁴⁴.

Comorbilidades: en 2016, una revisión sistemática y metaanálisis de 25.356.688 embarazos en 27 estudios, evaluó el riesgo relativo agrupado para diferentes enfermedades maternas: las mujeres con **HTA crónica** presentaron riesgo relativo (RR) más alto, de 5.1 (Intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.0 -6.5); las mujeres con **diabetes pregestacional** presentaron un RR de 3.7 (IC 95%: 3.1-4.3); pacientes con **SAF** presentaron un RR de 2.8 (IC 95%: 1.8-4.3); para **índice de masa corporal (IMC) pregestacional >30** el RR fue de 2.8 (IC 95%: 2.6-3.1); para los **tratamientos de reproducción asistida (TRA)** el RR fue de 1.8 (IC 95%: 1.6-2.1) (Figura 3)⁴⁵.

Figura 3. Riesgo de PE entre mujeres con y sin factores de riesgo clínicos individuales determinados a las 16 semanas de gestación



IUGR=restricción del crecimiento intrauterino; SLE=lupus eritematoso sistémico;
ART=tecnología de reproducción asistida; BMI=índice de masa corporal; aPL=síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; n/a=no aplicable.

Extraído de Bartsch *et al.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016.

Edad materna avanzada: para edades de ≥ 35 años en el momento del parto, el riesgo de desarrollar PE es de 1,2 a 3 veces mayor. La probabilidad predictiva de PE aumenta cuando la edad materna es >35 años y la probabilidad aumenta aún más rápidamente cuando la edad materna es >40 años.⁴⁶

Período intergenésico: Se ha demostrado que un período intergenésico largo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de PE en el embarazo siguiente. Se cree que esto puede deberse a los cambios en el cuerpo que ocurren durante un período intergenésico largo, incluida la alteración del sistema inmunológico y la función vascular. Además, las mujeres con un período intergenésico largo pueden tener una edad más avanzada, lo que también puede aumentar el riesgo de PE.^{47,48}

Tratamientos de reproducción asistida: Varios estudios han demostrado que los tratamientos de reproducción asistida doblan el riesgo de PE.^{49–52} Esto se debe no sólo a la mayor tasa de embarazos múltiples que se da en estas situaciones, sino también a la propia estimulación hormonal y, posiblemente, al contexto inmunológico subyacente que, en algunos casos, puede haber ocasionado infertilidad y abortos recurrentes que, finalmente, han justificado la necesidad de recurrir a una técnica de reproducción asistida.⁴⁹

Antecedente familiar de preeclampsia: Aunque la mayoría de los casos de PE son esporádicos, se ha documentado una susceptibilidad familiar a la PE. Las hijas o hermanas de mujeres con PE tienen entre 3 y 4 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad que las mujeres sin antecedentes familiares.⁵³

Etnia: las mujeres afrocaribeñas y del sudeste asiático tienen un mayor riesgo de desarrollar PE. Esto refleja un perfil metabólico de base que se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares incluso fuera del embarazo. Las mujeres afrocaribeñas tienen entre un 20 y un

50% más de riesgo de desarrollar PE,^{54,55} mientras que las mujeres de origen surasiático tienen alrededor de un 50% más de riesgo (OR 1.58; IC 95%: 1,28-1.95).⁵⁶

2.4 Manejo

Dado que la placenta desempeña un papel central en la patogénesis de la PE, la extracción de la placenta resuelve los síntomas clínicos agudos de la PE y actualmente es el único tratamiento de la enfermedad⁵⁷. No obstante, si para la madre la finalización es siempre beneficiosa, la extracción de un feto prematuro puede suponer importantes secuelas o incluso la muerte del recién nacido. Por lo tanto, la decisión de finalizar el embarazo se basará en encontrar el equilibrio entre salvaguardar la seguridad materna y reducir el riesgo fetal.

Preeclampsia sin criterios de gravedad: En mujeres con PE sin criterios de gravedad, es apropiado un tratamiento expectante con observación continua hasta la semana 37⁸.

En el ensayo clínico HYPITAT, las mujeres con hipertensión gestacional y PE sin criterios de gravedad después de la semana 36 de gestación fueron asignadas de forma aleatoria a conducta expectante (grupo control) o inducción del parto (grupo intervención). El grupo de intervención se asoció a un menor riesgo global de malos resultados maternos, como PE grave de nueva aparición, síndrome de HELLP, eclampsia, edema pulmonar o DPPNI. No hubo diferencias en los resultados neonatales adversos.⁵⁸ Por este motivo, en mujeres embarazadas con PE sin criterios de gravedad, se recomienda la

finalización de la gestación en lugar de una actitud expectante a partir de las 37+0 semanas de gestación. Si bien no hay ensayos clínicos randomizados que demuestren que la actitud expectante entre la semana 34 y 36+6 sea beneficiosa, los riesgos asociados a la actitud expectante son bajos y no justificarían la mayor tasa de complicaciones neonatales que podrían ocurrir en los recién nacidos pretérmino tardíos.⁵⁹⁻⁶¹

El seguimiento estricto de las mujeres con PE sin criterios de gravedad consiste en realizar ecografías seriadas para determinar el crecimiento fetal, seguimiento estrecho de la tensión arterial y realización de pruebas de laboratorio para detectar la aparición de criterios clínicos y analíticos de gravedad. En las mujeres con PE sin criterios de gravedad, la progresión a PE con criterios de gravedad puede aparecer al cabo de pocos días. No existe un claro consenso internacional sobre la adecuada frecuencia de los controles;² en nuestro entorno solemos realizarlos semanalmente, pero puede modificarse en función de los hallazgos clínicos y los síntomas de la paciente.

El tratamiento antihipertensivo se reserva habitualmente para los casos con tensión arterial > 150/100 mmHg, con el objetivo de obtener tensiones de aproximadamente 140/90mmHg (Tabla 2). Los fármacos más utilizados son el labetalol, el nifedipino y la metildopa oral.²

Preeclampsia con criterios de gravedad: en estos casos se recomienda el parto a partir de las 34+0 semanas de gestación y la neuroprofilaxis materna con sulfato de magnesio para prevenir la eclampsia.⁸ En

mujeres con menos de 34+0 semanas de gestación, con un estado materno y fetal estable, la conducta expectante se asocia a una mayor edad gestacional en el momento del parto y mejora los resultados neonatales en comparación con la extracción fetal inmediata.⁶² Entre las indicaciones para adelantar el parto antes de las 34 semanas se incluyen: hipertensión en rango de gravedad no controlable con medicación, cefaleas refractarias a tratamiento analgésico, dolor epigástrico o alteraciones visuales persistentes, ictus, infarto de miocardio, síndrome de HELLP, creatinina sérica superior al doble de la basal, edema pulmonar, eclampsia y sufrimiento fetal.⁸

En el tratamiento expectante, la monitorización materna consiste en mediciones frecuentes de la tensión arterial y pruebas de laboratorio con hemograma completo, perfil hepático y renal. La vigilancia fetal consiste en ecografías y monitorización de la frecuencia cardíaca fetal. En el mundo se utilizan diversas estrategias de vigilancia fetal; sin embargo, también en este caso, los datos de estudios de alta calidad que apoyen una estrategia concreta son limitados.² En nuestro medio solemos realizar control de tensión horario, controles analíticos y clínicos cada 12 horas, balance hídrico y control ecográfico fetal a diario. También se informa a la mujer de los signos y síntomas prodrómicos de eclampsia y se le indica que informe al personal sanitario en cualquier momento en caso de aparición de éstos.

El tratamiento antihipertensivo en caso de PE con criterios de gravedad se inicia en caso de tensiones sistólicas de 150mmHg o más, o diastólicas de 110mmHg o más (Tabla 2). El fármaco de elección en

nuestro medio es el labetalol parenteral; la mayoría de guías recomiendan labetalol parenteral, nifedipino oral o hidralazina parenteral.²

Tabla 2. Objetivos de tratamiento de la HTA.

	HTA pregestacional	HTA gestacional	Preeclampsia sin criterios de gravedad	Preeclampsia grave
Objetivo	PAS 130 - 150 mmHg PAD 80 - 95 mmHg	PAS 130 - 150 mmHg PAD 80 - 95 mmHg	PAS 140 - 145mmHg PAD 90 - 95 mmHg	PAS < 150 mmHg PAD 80 -100 mmHg
Inicio tratamiento	PAS ≥ 150 mmHg PAD 95 - 99 mmHg	PAS ≥ 150 mmHg PAD 95 - 99 mmHg	PAS 150 -159 mmHg PAD 100 -109 mmHg	PAS < 150 mmHg PAD ≥ 110 mmHg
Lesiones órganos diana/ comorbilidades	PA < 140/80 mmHg	PA < 140/80 mmHg		

Extraído de la guía de asistencia práctica SEGO (marzo 2020). Trastornos hipertensivos en la gestación

Cuando se requiera finalización de la gestación, la vía del parto puede ser vaginal, independientemente de la presencia o no de criterios de gravedad. La única excepción será la presencia de los criterios de urgencia expuestos anteriormente, en cuyo caso se optará por realizar una cesárea. En caso de finalización antes de las 34+6 semanas de gestación, se administrarán corticosteroides para la maduración pulmonar fetal.^{63,64} Además, si la finalización es antes de la semana 32+0-34+0, está indicada la neuroprofilaxis fetal con sulfato de

magnesio,⁶⁵ en caso de que no se hubiese administrado previamente como profilaxis materna por PE grave.

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The texture is soft and painterly, with visible brushstrokes and color blending. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 3. CRIBADO DE PREECLAMPSIA

3. CRIBADO DE PREECLAMPSIA

La PE tiene como único tratamiento la finalización del embarazo, que puede resultar en partos prematuros y secuelas para el recién nacido; además, representa un importante factor de riesgo cardiovascular a largo plazo para la mujer.³ Debido a esto, es de primordial importancia la prevención de la enfermedad, que se basa primero en la identificación de las gestantes de riesgo y sucesivamente en la aplicación de medidas preventivas. Se han estudiado diferentes métodos para identificar las pacientes de riesgo, que podemos resumir en dos modelos principales: recuento tradicional de factores de riesgo clínicos, y modelos multivariantes que incluyen la evaluación clínica, ultrasonográfica y de laboratorio de la perfusión y la función uteroplacentarias. A este respecto, en la última década se han llevado a cabo numerosas investigaciones que han permitido identificar cuatro biomarcadores potencialmente útiles a las 11-13 semanas de gestación: la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IP Aut), la proteína plasmática A asociada al embarazo en suero (PAPP-A) y el PIGF.^{6,66}

El cribado suele aplicarse al principio del embarazo para identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de la profilaxis con dosis bajas de AAS.

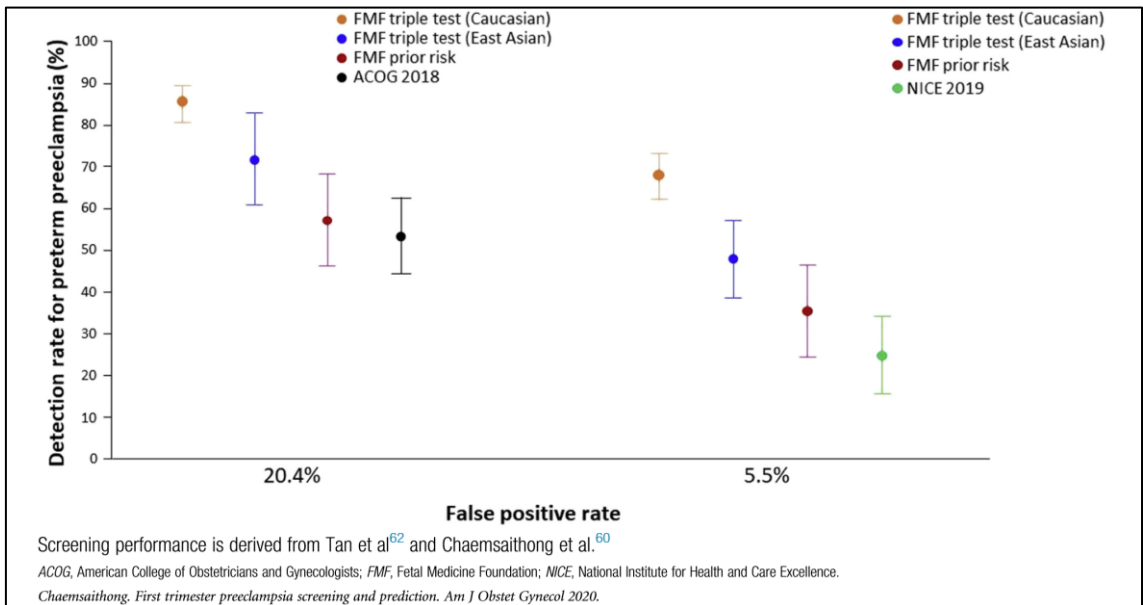
3.1 Factores de riesgo

Anteriormente se han detallado los diferentes factores de riesgo materno que se han asociado al desarrollo de PE (ver capítulo “predisposición materna”). Algunas guías internacionales todavía

abogan por el uso de factores clínicos para evaluar el riesgo de PE; entre ellas, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en Reino Unido⁶⁷, y la guía ACOG de 2018, que distinguen entre factores de “alto riesgo” y de “riesgo moderado”. Estas guías consideran pacientes con alto riesgo de PE las que tengan al menos un factor de alto riesgo o al menos dos de riesgo moderado (Tabla 3).

En 2018 el estudio SPREE, un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 16.747 mujeres, comparó la tasa de detección del cribado de PE en el primer trimestre mediante el método que utiliza el recuento de factores de riesgo clínicos de las guías NICE, y modelos multivariantes que combinan factores maternos con biomarcadores.⁶⁸ La tasa de detección de PE por una tasa de detección positiva del 10% fue del 30.4% con el método NICE y del 42.5% con el modelo multivariantes, demostrando una superioridad de este último del 12.1% (IC 95%, 7.9–16.2%). Respecto a la PE pretérmino, la tasa de detección fue del 40.8% con el método NICE y del 82.4% con el modelo multivariantes que incluye factores de riesgo materno, presión arterial media, PIGF en sangre materna e IP Aut, demostrando una superioridad de este último del 41.6% (95% CI, 33.2 – 49.9%). Este estudio demostró, además, que el cumplimiento del tratamiento preventivo con AAS era menor en las pacientes consideradas de alto riesgo por criterios NICE. Sucesivamente, otros estudios han confirmado la mejor capacidad de detección de los modelos multivariantes (Figura 4).⁶⁹

Figura 4. Rendimiento de los modelos de cribado de preeclampsia.



Extraído de: Chaemsaitong *et al.* First trimester preeclampsia screening and prediction. *AJOG* 2020.

Por esta razón, actualmente la SEGO aconseja, de forma preferencial, el cribado de PE mediante modelos multivariados.

Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia según diferentes guías.

ACOG 2018	NICE 2019	ISSHP 2018	WHO 2011
Factores de alto riesgo	Factores de alto riesgo	Factores de alto riesgo	Factores de riesgo
Antecedente de preeclampsia	Antecedente de preeclampsia	Antecedente de preeclampsia	Antecedente de preeclampsia
HTA crónica	HTA crónica	HTA crónica	HTA crónica
LES	Enf. Autoimmune	IMC > 30kg/m ²	Enf. Autoimmune
DM I o II	DM I o II	DM I o II	DM I o II
Nefropatía	Nefropatía crónica	Nefropatía crónica	Nefropatía crónica
Embarazo gemelar	SAF	SAF	Embarazo gemelar
SAF			
Factores de riesgo moderado	Factores de riesgo moderado	Factores de riesgo moderado	
Nulípara	Nulípara	Nulípara	
Edad ≥ 35 años	Edad ≥ 40 años	Edad ≥ 35 años	
Período intergenésico > 10 años	Período intergenésico > 10 años	Relación sexual corta antes del embarazo (< 6 meses)	
IMC > 30kg/m ²	IMC > 30kg/m ²	Primipaternidad	
Historia familiar de preeclampsia (madre o hermanas)	Historia familiar de preeclampsia	Historia familiar de preeclampsia	
Antecedente de feto pequeño o evento gestacional adverso	Embarazo gemelar	Enfermedades del tejido conectivo	
Características sociodemográficas (etnia afroamericana o condiciones socioeconómicas desfavorables)			
Indicaciones de aspirina	Indicaciones de aspirina	Indicaciones de aspirina	Indicaciones de aspirina
≥ 1 factor de alto riesgo	≥ 1 factor de alto riesgo	≥ 1 factor de alto riesgo	≥ 1 factor de alto riesgo
≥ 2 factores de riesgo moderado	≥ 2 factores de riesgo moderado	≥ 2 factores de riesgo moderado	
Dosis: 81 mg/día, empezar entre semana 12 y 28, idealmente antes de las 16 semanas	Dosis: 75-150 mg/día, desde la semana 12 de gestación	Dosis: 100 -150 mg/día, antes de la semana 16 de gestación	Dosis: 75 mg/día, empezar antes de la semana 20, posiblemente a las 12 semanas de gestación
Continuar a diario hasta el parto	Continuar a diario hasta el parto	Continuar a diario hasta semana 37	

Extraído y modificado de Chaemsaitong et al. First trimester preeclampsia screening and prediction. AJOG 2020.

3.2 Doppler de las arterias uterinas

En humanos, la isquemia placentaria puede identificarse de forma no invasiva mediante estudios Doppler de las arterias uterinas (Aut).

Hace más de 20 años, diversos estudios informaron de una clara asociación entre una elevada resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas (tanto en primero como en segundo trimestre de embarazo) y un mayor riesgo de complicaciones en la gestación^{70,71}. No obstante, el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la prueba como único marcador de PE son escasos.

Se han descrito dos abordajes para la determinación Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre:

Abordaje transabdominal: se obtiene una sección sagital del útero y del canal cervical, identificando el orificio cervical interno. Posteriormente, se inclina suavemente el transductor de lado a lado y se utiliza el Doppler color para identificar la rama ascendente de las arterias uterinas con un ángulo de insonación $< 30^\circ$, una velocidad > 60 cm/segundo y una ventana de muestreo de 2,0 mm. El índice de pulsatilidad (IP) se mide tras obtener tres ondas de forma similar mediante el Doppler de onda pulsada⁷².

Abordaje transvaginal: Se utiliza un transductor transvaginal para obtener una sección sagital del cuello uterino. Se desplaza lateralmente la sonda hasta ver el plexo vascular paracervical y, mediante el Doppler color, se identifican las arterias uterinas a nivel de la unión cervicocorporal. Las mediciones se realizan en este punto antes de la

ramificación de las arterias uterinas en las arterias arqueadas. El ángulo de insonación tiene que ser $< 30^\circ$, la velocidad > 60 cm/segundo y la ventana de muestreo de 2,0 mm. Cuando se obtienen tres ondas consecutivas de forma similar, se mide el IP⁷³.

El IP medio de las Aut se obtiene promediando el valor de los IP de las Aut derecha e izquierda, medidos mediante ecografía Doppler color transabdominal o transvaginal.

La capacidad de predicción de PE del IP medio de las Aut en primer trimestre de embarazo es útil para poder administrar tratamiento preventivo de la enfermedad, mientras que la identificación de pacientes de riesgo en segundo trimestre de embarazo permite instaurar estrategias de vigilancia más estricta.

Primer trimestre: en un metaanálisis reciente que incluyó 18 estudios y más de 55.000 embarazos, el uso del IP Aut por encima del percentil 90 en el primer trimestre sólo fue capaz de identificar el 47% de los casos de PE de aparición precoz y el 39,2% de los casos de CIR de aparición precoz, con una tasa de falsos positivos del 7% (Tabla 4).⁷⁴ Sin embargo, su inclusión en modelos predictivos multivariantes ha demostrado un aumento de la tasa de detección de PE pretérmino desde un 69% (sin IP Aut) a un 82.4% (con IP Aut)⁶⁸.

Tabla 4. Arterias uterinas en primer trimestre y predicción de preeclampsia.

<i>Outcome</i>	<i>Doppler test</i>	<i>Studies (n)</i>	<i>Women (n)</i>	<i>Sensitivity (% (95% CI))</i>	<i>Specificity (% (95% CI))</i>	<i>Positive LR (95% CI)</i>	<i>Negative LR (95% CI)</i>
Early-onset pre-eclampsia	FVW	7	38 611	47.8 (39.0–56.8)	92.1 (88.6–94.6)	6.1 (4.1–8.9)	0.57 (0.48–0.67)
Early-onset FGR	FVW	4	26 276	39.2 (26.3–53.8)	93.1 (90.6–95.0)	5.7 (4.3–7.6)	0.65 (0.52–0.81)
Pre-eclampsia at any gestation	FVW	8	37 971	26.4 (22.5–30.8)	93.4 (90.4–95.5)	4.0 (2.7–6.0)	0.79 (0.74–0.84)
FGR at any gestation	FVW	6	30 454	15.4 (12.4–18.9)	93.3 (90.9–95.1)	2.3 (1.9–2.8)	0.91 (0.88–0.93)
	Notching	4	4785	58.5 (49.7–66.7)	56.1 (49.6–62.5)	1.3 (1.2–1.5)	0.74 (0.65–0.84)
Late-onset pre-eclampsia	FVW	3	33 879	21.5 (18.0–25.4)	90.3 (89.8–90.8)	2.2 (1.9–2.6)	0.87 (0.83–0.91)
Stillbirth	FVW	1	9859	14.5 (6.9–25.8)	91.3 (90.8–91.9)	1.7 (0.9–3.1)	0.94 (0.84–1.0)
	Notching	1	76	100.0 (40.0–100.0)	63.9 (51.7–74.9)	2.5 (1.6–3.8)	0.16 (0.01–2.2)
Placental abruption	FVW	1	1123	44.4 (13.7–78.8)	95.2 (93.8–96.4)	9.3 (4.3–20.3)	0.58 (0.33–1.1)
	Notching	1	243	100 (15.8–100.0)	43.2 (36.8–49.7)	1.5 (0.87–2.5)	0.39 (0.03–4.9)
Composite adverse pregnancy outcome	FVW	3	4513	25.8 (15.5–39.7)	93.4 (90.8–95.3)	3.9 (2.8–5.5)	0.79 (0.68–0.92)

FGR, fetal growth restriction; FVW, flow velocity waveform; LR, likelihood ratio.

Extraído de: Velauthar *et al.* First trimester Uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55974 women. UOG 2014.

Segundo trimestre: una revisión sistemática de 2002 que incluyó 19 estudios llegó a la conclusión que el aumento del IP Aut en segundo trimestre de embarazo en una población no seleccionada de gestantes identifica cerca del 40% de las que posteriormente desarrollan PE. Tras una prueba positiva, la probabilidad de esta complicación aumenta unas 6 veces. Sin embargo, el valor predictivo negativo es muy alto, superior al 95% (Tabla 5), indicando que una resistencia normal al flujo sanguíneo en las Aut en segundo trimestre es capaz de identificar las pacientes que no desarrollarán la enfermedad⁷⁵.

Tabla 5. Valor predictivo de un IP de Aut alterado en segundo trimestre de gestación.

Reference	Screen-positive rate (%)	Prevalence (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Bewley <i>et al.</i> , 1991 ¹⁸	5.6	4.6*	24	95	20	96
Steel <i>et al.</i> , 1990 ¹⁹	11.6	1.9 [†]	63	89	10	99
Bower <i>et al.</i> , 1993 ²⁰	16.0	2.5 [†]	75	86	12	99
Bower <i>et al.</i> , 1993 ²¹	6.1	1.8 [†]	78	96	28	99
Valensise <i>et al.</i> , 1993 ²²	9.6	3.3 [†]	89	93	31	99
North <i>et al.</i> , 1994 ²³	11.9	3.4 [†]	27	89	8	97
Harrington <i>et al.</i> , 1996 ²⁵	9.1	3.7 [†]	77	93	31	99
Frusca <i>et al.</i> , 1997 ²⁶	8.6	1.9 [†]	50	92	11	99
Irion <i>et al.</i> , 1998 ²⁷	12.8	3.3 [†]	26	88	7	97
Kurdi <i>et al.</i> , 1998 ²⁸	12.4	2.2*	62	89	11	99
Albaiges <i>et al.</i> , 2000 ²⁹	7.3	3.7 [†]	45	94	23	98
Aquilina <i>et al.</i> , 2001 ³⁰	9.8	5.5 [†]	60	93	33	98
Papageorgiou <i>et al.</i> , 2001 ³¹	5.1	1.4 [†]	41	95	12	99

Extraído de Papageorgiou *et al.* Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern fetal Neonatal Med. 2002.

Cuando implementado en modelos de predicción competitivos, el IP Aut en segundo trimestre por sí solo permite detectar el 76% de las pacientes que desarrollarán PE antes de las 37 semanas, para una tasa de falsos positivos del 10%, aumentando su capacidad de predicción.⁷⁶

Un estudio prospectivo publicado en 2018⁷⁷ ha evidenciado que, tanto el IP Aut en segundo trimestre de embarazo como la ratio sFlt-1/PlGF, están aumentados en pacientes que desarrollan alguna enfermedad relacionada con la insuficiencia placentaria (CIR o PE), mostrando una buena correlación entre estos dos marcadores en la predicción de la enfermedad.

3.3 Marcadores bioquímicos

Se han estudiado varios marcadores bioquímicos asociados con la función placentaria. Los principales son la PAPP-A, PlGF, sFlt-1, Inhibina A, Activina A, Endoglina soluble (sEng), Proteína placentaria 13 (PP13), Disintegrina y metaloproteinasa 12 (ADAM12) (Tabla 6).

Tabla 6. Marcadores bioquímicos del primer trimestre asociados con PE.

Biomarcador	Mecanismo de acción	Niveles asociados con preeclampsia
PAPP-A	Proteasa de la proteína de unión a IGF-1, importante en la invasión trofoblástica de la decidua.	↓
PlGF	Factor de crecimiento endotelial vascular, proliferación trofoblástica e implantación	↓
sFlt-1	Factor antiangiogénico	↑
Inhibina A y Activina A	Mantenimiento de la función de las arterias espirales	↓
Endoglina	Factor antiangiogénico	↑
PP13	Se une a la proteína de la matriz extracelular entre la placenta y el miometrio: implantación y remodelación de la placenta.	↓
ADAM12	Glicoproteína multidominio derivada de la placenta: crecimiento fetal y placentario	↓

Extraído y modificado de Khong *et al.* First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. Dis Markers, 2015.

Inhibina A y Activina A: la Endoglina soluble es un co-receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF β), y se eleva en las pacientes con PE. La inhibina A es una glicoproteína que pertenece a la familia de los TGF β ; parece tener una función autocrina y paracrina en el trofoblasto. Varios tejidos la pueden sintetizar, pero durante el embarazo la principal fuente es la placenta. Existe evidencia de que niveles elevados están presentes ya desde el primer trimestre de gestación en las

pacientes destinadas a desarrollar PE, aunque el mecanismo por el que se produciría este aumento no está claro⁷⁸. En ambos casos hay evidencia contrastante sobre su utilidad, y actualmente los modelos predictivos más usados no los incluyen.

Proteína placentaria 13 (PP13): es una proteína sintetizada en el sincitiotrofoblasto, que interviene en el proceso de placentación precoz. Varios estudios han encontrado niveles significativamente reducidos en el primer trimestre de gestación en pacientes destinadas a desarrollar PE. Esto la convierte en una herramienta prometedora para identificar a las mujeres de riesgo, aunque no está clara la causa exacta de los bajos niveles de PP13 en el primer trimestre. Hacen falta más estudios para determinar si tiene un mejor valor predictivo cuando se utiliza sola o si debe incluirse en el panel de biomarcadores de alta sensibilidad.⁷⁹

Endoglina soluble (sEng): se trata del dominio extracelular de la glicoproteína transmembrana homodimérica endoglina, y es un factor antiangiogénico liberado por la placenta preecláptica sometida a hipoxia. Se han realizado varios estudios sobre las concentraciones de endoglina, pero los resultados suelen ser contradictorios y aún no se han extraído conclusiones definitivas. Una revisión y metaanálisis de 2020⁸⁰ encuentra que los niveles en primer trimestre son más elevados en pacientes que desarrollan PE, pero de manera no estadísticamente significativa, y concluye que se necesitan más estudios para soportar su uso.

Disintegrina y metaloproteinasa 12 (ADAM12): regula la migración del trofoblasto y la invasión del útero durante el desarrollo placentario. En numerosos estudios se han evaluado los niveles circulantes de ADAM12 en la madre durante el primer trimestre, identificándolo como un posible biomarcador de insuficiencia placentaria, ya que sus niveles se ven reducidos en embarazos complicados con PE. No obstante, los resultados de los estudios no son homogéneos.^{81,82}

PAPP-A es una proteasa de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), importante en la invasión trofoblástica de la decidua. Según diferentes estudios, valores reducidos de esta proteína en primer trimestre de gestación se asocian a un riesgo aumentado de PE.^{83,84} Su valor predictivo, si se usa como marcador único, es bajo, alrededor de un 50%. Sin embargo, combinada con factores de riesgo materno y marcadores biofísicos puede alcanzar tasas de detección de más del 90% para PE precoz y de más del 70% para PE pretérmino.⁵ Sin embargo, cuando se usa en combinación con PIGF su aportación en la capacidad predictiva es marginal o incluso nula.

PIGF: como hemos visto anteriormente, el PIGF es una proteína producida por la placenta, miembro de la familia del VEGF, con una función proangiogénica. En gestaciones normales su concentración va aumentando durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo entre la 29 a las 32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente⁸⁵. El PIGF juega un importante papel como predictor de PE en el primer y segundo trimestre de la gestación, donde las gestantes

enfermas presentan concentraciones estadísticamente inferiores al compararse con las gestantes sanas.

1º trimestre: el PIGF como marcador único de primer trimestre alcanza una tasa de detección de aproximadamente el 60%. Si lo combinamos con los factores de riesgo maternos, la PAM, el IP AUt, y la PAPP-A, alcanza tasas de detección del 90% para PE precoz y del 81% para PE tardía.⁶⁸

2º trimestre: un estudio randomizado de 2017, que incluyó a 1023 pacientes con sospecha de PE, demostró que el mero hecho de conocer el resultado de los valores séricos de PIGF reducía sustancialmente el tiempo hasta la confirmación clínica de la PE, resultando en una menor incidencia de resultados adversos maternos.⁸⁶

sFlt-1: la utilidad de este biomarcador en primer trimestre es objeto de controversia, ya que hay estudios que señalan diferencias en sus niveles en las pacientes que desarrollan PE, y otros que no.⁸⁷⁻⁸⁹ Actualmente hay modelos predictivos que incluyen sFlt-1 en primer trimestre y que han dado resultados prometedores⁸⁹.

Sobre lo que no hay discrepancia es su utilidad a partir del segundo trimestre de embarazo. En gestaciones normales, los valores de sFlt-1 se mantienen estables hasta la semana 32-35, cuando empiezan a aumentar hasta el parto. Levine *et al.*⁸⁸ demostraron que, en pacientes que desarrollan PE, los valores séricos de sFlt-1 empiezan a aumentar desde la semana 21-24 de embarazo, pudiéndose objetivar valores

incrementados hasta 9-11 semanas antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Ratio sFlt-1/PIGF: como hemos visto, en embarazos complicados con PE, los valores de PIGF disminuyen y los de sFlt-1 aumentan, resultando en un aumento de la ratio sFlt-1/PIGF, que se puede detectar semanas antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.⁹⁰ Como en el caso de sFlt-1, su valor predictivo en primer trimestre no está validado dada la discrepancia de resultados entre estudios, y no se recomienda como marcador de riesgo precoz de PE.⁹¹

En cambio, hay multitud de estudios que validan su uso a partir del segundo trimestre de embarazo. La disponibilidad de inmunoensayos para factores angiogénicos condujo a una serie de estudios clínicos que medían los marcadores angiogénicos en grandes cohortes de embarazos humanos, demostrando que los niveles de sFlt-1 son altos y el PIGF libre es bajo en el momento del diagnóstico clínico de PE, así como varias semanas antes del diagnóstico.^{88,92}

A partir de esta observación, el interés de la comunidad científica ha ido enfocado a determinar los puntos de corte que fueran predictivos de PE y de sus complicaciones, o que fueran capaces de descartarla.

El estudio PROGNOSIS de 2016,⁹⁰ un estudio prospectivo observacional, tuvo como objetivo establecer un punto de corte de la ratio sFlt-1/PIGF que fuera predictivo de la ausencia o presencia de PE, en pacientes con sospecha de la enfermedad. Encontraron que una ratio sFlt-1/PIGF ≤ 38 tenía un valor predictivo negativo (VPN) (es decir, descartaba PE) en la

semana siguiente, del 99,3% (IC 95% 97,9-99,9). Por otro lado, el valor predictivo positivo (VPP) de una ratio sFlt-1/PIGF > 38 para el diagnóstico de PE en un plazo de 4 semanas fue del 36,7% (IC 95% 28,4-45,7), con una sensibilidad del 66,2% (IC 95% 54,0-77,0) y una especificidad del 83,1% (IC 95% 79,4-86,3). Resumiendo, el punto de corte de 38 es útil sobre todo por su VPN, de manera que en una gestante con ratio sFlt-1/PIGF ≤ 38 la probabilidad que pueda desarrollar una PE en las semanas sucesivas es extremadamente baja.

El estudio de Villa⁹³ de 2013 obtuvo resultados en la misma línea. Se trata de un estudio prospectivo de casos y controles en el que se estudiaron muestras seriadas de suero recogidas a las 12 + 0 - 14 + 0, 18 + 0 - 20 + 0, y 26 + 0 - 28 + 0 semanas de gestación en 6 mujeres que desarrollaron PE precoz y en 21 mujeres que desarrollaron PE tardía y se compararon con 26 mujeres de alto riesgo y 53 mujeres sin factores de riesgo con embarazos normales.

Este estudio demostró que un punto de corte de ratio sFlt-1/PIGF de 40 entre la semana 26+0 y 28+0 de embarazo podía identificar a todas las mujeres destinadas a desarrollar PE precoz. En cambio, ninguna de las gestantes con ratio inferior a 40 desarrolló una PE precoz.

Además del punto de corte que podemos definir de “normalidad” de 38, se han descrito puntos de corte con mayor valor predictivo positivo para PE y sus complicaciones, que se enumeran a continuación:

- **85** (< 34 semanas de gestación) **y 110** (\geq 34 semanas de gestación): valores de sFlt-a/PIGF $\geq 85/110$ identifican un subgrupo de pacientes con alta probabilidad de desarrollar PE. Un estudio de Verlohren *et al.* de 2013⁹⁴ determinó puntos de corte independientes para el cociente sFlt-1/PIGF para la fase gestacional temprana (20+0-33+6 semanas) y la tardía (34+0 semanas-parto). Entre las semanas 20+0 y 33+6, el punto de corte ≥ 85 tuvo una sensibilidad y especificidad del 88% y 99,5%, respectivamente, para identificar las pacientes con PE. Después de 34+0 semanas, el punto de corte ≥ 110 arrojó una sensibilidad y especificidad del 58,2% y del 95,5%, respectivamente. Además, hay evidencia de que la adición de los factores angiogénicos en el manejo de mujeres con PE pretérmino tardía (entre 34 y 37 semanas), conduce a una menor tasa de progresión a PE con complicaciones maternas sin empeorar los resultados neonatales.⁹⁵ Por esta razón, algunos protocolos han incorporado el punto de corte de 85/110 en las guías de manejo de la PE.¹⁰
- **201:** este punto de corte se encuentra a menudo en casos con insuficiencia placentaria grave, como la PE con criterios de gravedad, en la que sólo el 16,7% de las pacientes con un cociente sFlt-1/PIGF > 201 siguen embarazadas después de 48 horas.⁹⁶

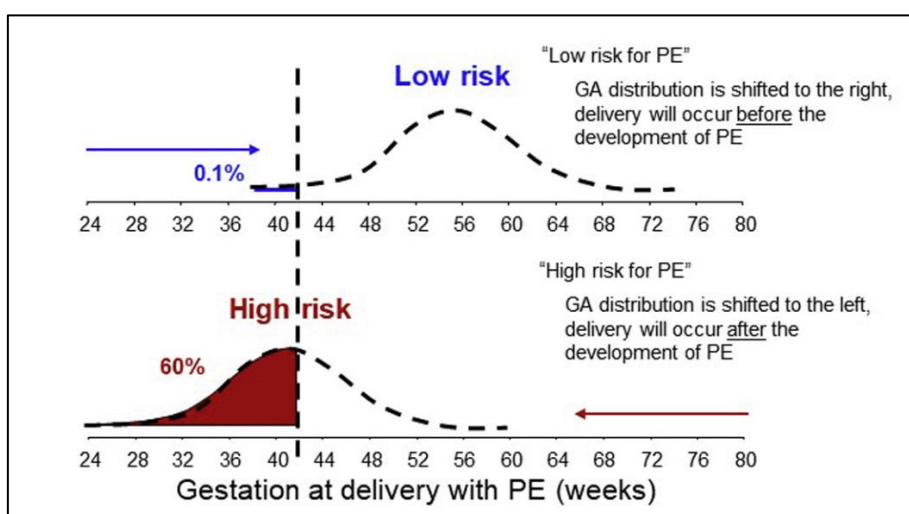
- **655:** valores extremadamente elevados de sFlt-1/PIGF se han asociado invariablemente con enfermedad placentaria, generalmente de inicio precoz y rápido empeoramiento. Para valores >655, la mediana del tiempo que transcurre hasta la necesidad de finalizar el embarazo es de 4 días.^{96,97}

3.4 Cribado de primer trimestre

Como hemos visto, el cribado de PE en primer trimestre de gestación basado en los factores de riesgo materno tiene un rendimiento subóptimo comparado con los modelos predictivos multivariantes⁶⁸. Por esta razón, en este capítulo nos centraremos en los modelos del segundo tipo; éstos pueden utilizar un análisis de regresión logística o un modelo competitivo. Este último se basa en el teorema de Bayes, a partir del cual se han desarrollado modelos que parten del supuesto que, si el embarazo se prolongara indefinidamente, todas las mujeres experimentarían PE, y que el hecho de que lo hagan o no antes de una edad gestacional determinada depende de la competencia entre que el parto se produzca antes o después del desarrollo de la enfermedad. Las variables introducidas en el modelo modifican la media de la distribución de la edad gestacional al parto con PE, de tal manera que, en embarazos de bajo riesgo de PE, la distribución de la edad gestacional con PE se desplaza hacia la derecha (es decir a mayor edad gestacional), con la implicación de que, en la mayoría de los embarazos, el parto ocurre antes del desarrollo de la enfermedad. En los embarazos de alto riesgo, la distribución se desplaza hacia la izquierda (es decir, menor edad gestacional), y cuanto menor es la edad gestacional media

en el momento del parto, mayor es el riesgo de PE (Figura 5). Este método permite personalizar la evaluación del riesgo, incorporando tanto los factores de riesgo como los factores de protección⁶⁹.

Figura 5. Modelo de riesgo competitivo.



Extraído de Chaemsaitong. First trimester preeclampsia screening and prediction. AJOG. 2020.

Entre los modelos de regresión logística más conocidos están los publicados por Poon *et al.*⁹⁸⁻¹⁰⁰ a través de la Fetal Medicine Foundation (FMF) y, a nivel español, el de Scazzocchio¹⁰¹. Sucesivamente la FMF ha publicado varios modelos competitivos, el más reciente de los cuales es el de Tan,¹⁰² que es el que utiliza actualmente la web de la FMF para el cálculo de riesgo de PE. Finalmente, Serra *et al.*⁴ han publicado un algoritmo que usa un modelo de regresión multinormal.

Modelos de regresión logística: estos modelos se obtienen de una población determinada en la cual se registran los factores de riesgo que se pretende analizar. Aquellos factores de riesgo independientes, es decir aquellos que realmente contribuyen a la predicción, se mantendrán en el modelo predictivo. Por tanto, aquellos considerados dependientes serán excluidos. En los modelos de regresión logística, la variable resultado se analiza de forma dicotómica (en este caso “PE sí/PE no”). Una consecuencia habitual de desarrollar modelos predictivos a partir de regresión logística es el riesgo de que dicho modelo esté especialmente ajustado para la población para la cual ha sido desarrollado. Esto es lo que se conoce como “overfitting” y podría conllevar una menor capacidad predictiva o validez externa cuando el modelo es aplicado a poblaciones diferentes de la original⁶⁹.

Entre 2009 y 2010 Poon *et al.*^{98–100} publicaron modelos de regresión logística incluyendo variables diferentes. La mejor capacidad de predicción se obtuvo con el modelo que incluía historia materna (etnia, HTA, antecedente PE, paridad, uso de métodos de reproducción asistida), IP Aut, PAM y PAPP-A.⁹⁸ Este estudio se realizó sobre 8.366 mujeres; la incidencia de PE fue del 2%. Para una tasa de falsos positivos del 10%, la tasa de detección de PE precoz fue del 94.6%, y de la tardía fue del 57%. En otro estudio más pequeño de Poon *et al.* de 2009,¹⁰⁰ que incluyó 627 mujeres con una incidencia de PE del 2%, se evaluó la capacidad predictiva de un modelo que incluía los factores mencionados anteriormente y el PIGF. La tasa de detección para una tasa de falsos positivos del 10% fue del 92.3% para PE precoz y del 65.6% para PE tardía.

En el estudio de Scazzocchio *et al.* de 2013¹⁰¹ se analizó un grupo de 5.170 mujeres, en las que la incidencia de PE fue del 2.6%. El modelo predictivo publicado en este estudio incluye historia materna (presencia de diabetes, HTA, enfermedades renales o autoinmunes, afecciones trombofílicas congénitas y adquiridas, antecedentes obstétricos de PE o restricción del crecimiento intrauterino, edad materna, IMC, tabaquismo, etnia y paridad), IP Aut, PAM y PAPP-A. Por una tasa de falsos positivos del 10%, la tasa de detección de PE precoz fue del 80.8% y de la tardía del 39.6% (Tabla 7).

Tabla 7. Tasa de detección de preeclampsia por una tasa de falsos positivos del 10% según el modelo de Scazzocchio *et al.*¹⁰¹

Método de cribado	PE < 34 semanas	PE >34 semanas
	Tasa de detección (IC 95%)	Tasa de detección (IC 95%)
Factores de riesgo maternos	31.4%	–
PAM	61.5%	–
IP Aut	57.7%	–
FR maternos + PAM	69.2%	–
FR maternos + IP Aut	73.3%	–
FR maternos + PAM + IP Aut + PAPP-A	80.8%	39.6%

Modelo competitivo: en este caso la variable resultado no es dicotómica puesto que este modelo contempla que cualquier embarazo, si no finalizara, acabaría desarrollando PE. El modelo más utilizado actualmente es el publicado por la FMF.¹⁰² La población de estudio fueron 61.174 mujeres, donde la incidencia total de PE fue del 2.9%. El modelo utiliza el teorema de Bayes para obtener una probabilidad o índice de riesgo a través del riesgo basal o a priori, el cual es modificado por el valor observado de los marcadores biofísicos y

bioquímicos, obteniendo el riesgo a posteriori. Este modelo, incluye como variables predictivas la historia materna (edad, talla, peso, etnia, consumo de tabaco, antecedente familiar de PE, uso de técnicas de reproducción asistida, paridad, presencia de HTA, diabetes, LES o SAF), la PAM, el IP Aut y el PIGF. Para una tasa de positivos del 10%, la tasa de detección de PE precoz es del 90%, de la tardía del 75% y de la PE a término del 41%. La inclusión de la PAPP-A en el modelo no mejora la tasa de detección de PE (Tabla 8).

Tabla 8. Tasa de detección para el cribado según el modelo de Tan¹⁰², por una tasa de positivos en el cribado del 10%.

Método de cribado	PE < 32 semanas	PE < 37 semanas	PE > 37 semanas
	Tasa de detección (IC 95%)	Tasa de detección (IC 95%)	Tasa de detección (IC 95%)
Factores de riesgo maternos	52.6 (43.6–61.4)	44.8 (40.5–49.2)	33.5 (31.0–36.2)
Factores de riesgo maternos más			
PAM	61.2 (52.1–69.6)	50.5 (46.1–54.9)	38.2 (35.6–40.9)
IP Aut	69.8 (61.0–77.4)	58.4 (54.0–62.7)	35.2 (32.6–37.8)
PAPP-A	55.2 (46.1–63.9)	48.5 (44.1–52.9)	35.2 (32.7–37.9)
PIGF	72.4 (63.7–79.3)	60.6 (56.3–64.9)	34.5 (32.0–37.2)
PAM, IP Aut	2.8 (74.9–88.6)	68.4 (64.1–72.3)	41.4 (38.8–44.2)
PAM, PAPP-A	65.5 (56.5–73.5)	55.8 (51.4–60.1)	39.1 (36.4–41.8)
PAM, PIGF	79.3 (71.1–85.7)	66.1 (61.8–70.2)	39.3 (36.7–42.0)
IP Aut, PAPP-A	69.8 (61.0–77.4)	59.2 (54.8–63.5)	36.3 (33.7–39.0)
IP Aut, PIGF	81.0 (73.0–87.1)	66.9 (62.7–70.9)	36.9 (34.3–39.6)
PIGF, PAPP-A	74.1 (65.5–81.2)	63.5 (59.2–67.6)	35.7 (33.1–38.4)
PAM, IP Aut, PAPP-A	82.8 (74.9–88.6)	68.2 (63.9–72.1)	40.6 (37.9–43.3)
PAM, PAPP-A, PIGF	81.0 (73.0–87.1)	67.3 (63.1–71.3)	39.3 (36.7–42.0)
PAM, IP Aut, PIGF	89.7 (82.8–94.0)	74.8 (70.8–78.5)	41.0 (38.3–43.7)
IP Aut, PAPP-A, PIGF	81.0 (73.0–87.1)	68.2 (63.9–72.1)	36.9 (34.3–39.6)
PAM, IP Aut, PAPP-A, PIGF	89.7 (82.8–94.0)	74.8 (70.8–78.5)	41.3 (38.7–44.1)

Modelo de regresión multinormal: el estudio de Serra *et al.*⁴ de 2020 comparte aspectos de los dos modelos anteriores. Por un lado, la

variable resultado es binaria (PE precoz si/PE precoz no), pero por otro lado, establece el riesgo a partir de distintos marcadores de riesgo combinados entre sí. La forma de combinar los marcadores se hace en dos tiempos. Inicialmente se establece el riesgo a priori a partir de las características basales de la gestante; sucesivamente se calcula el riesgo a posteriori a partir de los valores obtenidos en los biomarcadores y marcadores biofísicos. Debido a que estos marcadores varían en función de la edad gestacional, su valor se ajusta mediante múltiplos de la mediana (MoMs) y posteriormente, se incorporan al modelo en forma de likelihood ratio (LR), tras ser transformados logarítmicamente.

El estudio de Serra *et al.* incluyó 6.893 pacientes, que presentaron una incidencia de PE del 2.3%. La tasa de detección con el modelo que incluye historia materna (paridad, edad materna, antecedente de PE, HTA, etnia), PAM, IP Aut, PAPP-A y PIGF, para una tasa de falsos positivos del 10%, fue del 94.1% para PE precoz⁴ (Tabla 9). Este nuevo modelo carecía de un estudio de validación interna y/o externa. La validación interna se ha llevado a cabo durante el período de realización de esta tesis doctoral, como se expondrá en los apartados relativos a los artículos publicados.^{103,104}

Tabla 9. Tasa de detección para el cribado según el modelo de Serra^{4,103}, para una tasa de falsos positivos del 10%

Método de cribado	PE < 34 semanas	PE < 37 semanas
	Tasa de detección (IC 95%)	Tasa de detección (IC 95%)
Factores de riesgo maternos más		
PAM	45.5 (18.2–72.7)	36.7 (20.0–53.3)
PAM + PIGF	63.6 (36.4–90.9)	46.7 (30.0–63.3)
PAM + IP Aut	63.6 (36.4–90.9)	40.0 (23.3–56.7)
PAM + PAPP-A	54.6 (27.3–81.8)	43.3 (26.7–63.3)
PAM + IP Aut + PAPP-A	63.6 (36.4–90.9)	43.3 (26.7–60.0)
PAM + IP Aut + PIGF	81.8 (54.5–100.0)	46.7 (30.0–66.7)
PAM + IP Aut + PAPP-A + PIGF	81.8 (54.6–100.0)	46.7 (30.0–66.7)

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The texture is soft and painterly, with visible brushstrokes and color blending. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 4. PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA

4. PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA

4.1 Medidas no farmacológicas

La PE aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a largo plazo, y, como éstas, se asocia con la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo.

El ejercicio es una piedra angular en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, por lo que varios grupos han evaluado su papel también en la prevención de la PE.

Una revisión sistemática que ha incluido 15 ensayos clínicos randomizados sobre el ejercicio en relación con la PE¹⁰⁵ ha llegado a la conclusión que es una medida efectiva en disminuir el riesgo hasta un 41% (odds ratio, 0,59; IC 95%, 0,37-0,90). Para obtener una reducción del riesgo de al menos el 25% es necesario realizar al menos 140 minutos de ejercicio de moderada intensidad por semana.¹⁰⁵

4.2 Ácido acetilsalicílico

El AAS es un fármaco derivado de la corteza de sauce, y su origen es extremadamente antiguo: informes sobre el uso de la corteza de sauce se pueden encontrar en compilaciones de textos médicos que datan de 1534 a.C.¹⁰⁶ Su uso siguió en los siglos sucesivos hasta entrar en el mercado en forma de comprimidos de Aspirina® en 1915.¹⁰⁷

Su mecanismo de acción fue descrito en 1982 por Vane, Samuelsson, and Bergström.¹⁰⁸ El AAS pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos, y sus efectos analgésicos, antipiréticos y

antiinflamatorios se deben a la inactivación de las enzimas ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2, suprimiendo la producción de prostaglandinas y tromboxano. Esta reducción de tromboxano también conduce a una inhibición de la agregación plaquetaria, produciendo un efecto antitrombótico¹⁰⁹.

Los primeros estudios sobre el uso del AAS en la prevención de la PE se remontan a las dos últimas décadas del siglo XX.

El estudio de Crandon *et al.*¹¹⁰ fue publicado en la revista The Lancet en 1979: 964 mujeres primigestas en su tercer trimestre de embarazo contestaron un cuestionario sobre la ingesta de compuestos que contienen AAS y otros antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo. Se identificaron así 98 pacientes que no tenían historia de consumo de tales medicamentos, y 48 que habían utilizado AAS regularmente durante el embarazo. De las 146 pacientes estudiadas, hubo 16 casos (16%) de PE entre las que no tomaron AAS, pero sólo 2 (4%) entre las que tomaron AAS con frecuencia durante todo el embarazo ($p=0.027$).

Se desconoce el mecanismo exacto por el que el AAS previene la PE, lo que concuerda con la falta de comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, se han propuesto los siguientes posibles mecanismos: ^{111,112}

- 1- Mejora del proceso de placentación: el hecho de que el tratamiento es eficaz cuando es iniciado precozmente respalda esta hipótesis.

- 2- Inhibición de la agregación plaquetaria y su efecto antitrombótico, lo que conduciría a menos infartos placentarios.
- 3- Efectos antiinflamatorios y estabilización endotelial.

Desde el estudio de Crandon, se han llevado a cabo numerosos estudios más grandes y rigurosos para investigar el papel del AAS en la prevención de la PE.

Un metaanálisis de 2007,¹¹³ que incluyó 31 ensayos clínicos randomizados y a más de 30.000 mujeres, llegó a la conclusión que la administración de antiagregantes reduce el riesgo de desarrollar PE en un 10% (RR 0.90 -IC 95%: 0.84-0.97-). Cabe destacar que los estudios incluidos utilizaban dosis diferentes de AAS (50-150 mg/día) y en sólo 2 de ellos se estudiaron dosis de 150mg/día. Además, el tratamiento empezó después de las 20 semanas en más de la mitad de los ensayos clínicos.

Un metaanálisis de 2010¹¹⁴ evidenció que el AAS iniciado antes de la semana 16 de gestación se asociaba a una reducción significativa en la incidencia de PE (RR 0.47, IC 95%0.34-0.65), al contrario de lo que ocurría con el AAS iniciado después de las 16 semanas, el cual no se asociaba a una reducción significativa de PE (RR 0.81, IC 95% 0.63–1.03).

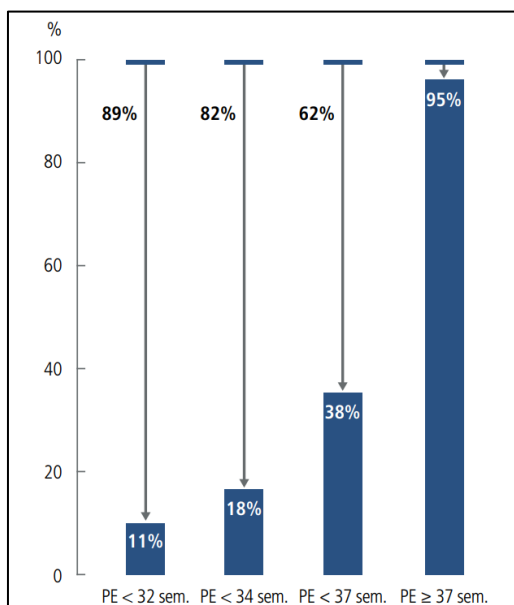
Además, un metaanálisis sucesivo evidenció que la administración de AAS se asocia a una reducción importante del riesgo de PE pretérmino (RR 0,11; IC 95% 0,04-0,33), pero no tiene efectos significativos sobre la PE a término (RR 0,98; IC 95%: 0,42-2,33).¹¹⁵

Finalmente, un metaanálisis de 2016¹¹⁶ puso en evidencia que existe un efecto dosis-dependiente cuando el AAS se inicia antes de las 16 semanas de edad gestacional. En este estudio se mostró como la máxima prevención de PE se alcanza mediante dosis diarias de AAS de 100mg o superiores.

Sin embargo, es importante destacar que estos metaanálisis utilizaron datos agrupados, que podrían originar una sobrestimación del efecto del AAS.

A raíz de estas observaciones y a tenor de la disparidad de criterios utilizados en estudios previos, en 2016 se empezó el estudio ASPRE,¹¹⁷ que pretendía dar una evidencia más rigurosa y robusta sobre el uso del AAS en la prevención de PE. Se trata de un ensayo clínico randomizado con 1.776 mujeres de alto riesgo de PE, seleccionadas a partir del algoritmo combinado competitivo desarrollado por la FMF. En este estudio, las participantes se asignaron aleatoriamente al grupo intervención (AAS 150mg cada noche, a partir de la semana 11-14, hasta la semana 36) o al grupo control (tratadas con placebo con la misma pauta que el AAS). En el estudio ASPRE, hubo una incidencia de PE pretérmino del 1.6% en el grupo AAS y del 4.3% en el grupo placebo (odds ratio en el grupo AAS: 0.38; IC 95%, 0.20-0.74; P = 0.004), resultando en una disminución del 62% de la probabilidad de desarrollar la enfermedad en este grupo de pacientes⁷ (Figura 6).

Figura 6. Tasa de prevención de preeclampsia.



Extraído de la guía de asistencia práctica SEGO. Trastornos hipertensivos en la gestación. 2020.

Es a raíz de este estudio que, desde 2018, el cribado de PE en primer trimestre de embarazo y la administración de AAS a las pacientes identificadas de alto riesgo ha entrado a ser parte del protocolo de seguimiento del embarazo en Cataluña.¹¹⁸

A pesar de que hay indicios que muestran que el tratamiento con AAS es más efectivo cuando se inicia antes de las 16 semanas de gestación, no hay estudios que evalúen la correcta duración del tratamiento. Por ese motivo, no existe consenso en las guías internacionales sobre cuándo suspender el tratamiento con AAS (Tabla 10). La preocupación principal relacionada con la administración de AAS en el embarazo son

las posibles complicaciones hemorrágicas, especialmente periparto. Por esta razón, algunas guías aconsejan suspender el tratamiento en la semana 36 de embarazo, evitando así los efectos antiagregantes de cara al parto.

Tabla 10. Duración del tratamiento con AAS en gestantes con alto riesgo de preeclampsia según las diferentes guías internacionales

ACOG	FIGO	NICE	SEGO
Hasta el parto	Hasta la semana 36	Hasta el parto	Hasta la semana 36

A pesar de que existen resultados contradictorios, el AAS se considera un fármaco relativamente seguro durante el embarazo, a raíz de varios estudios que no han demostrado un aumento claro de defectos congénitos,¹¹⁹ ni de cierre del ductus venoso arterioso fetal,¹²⁰ ni de efectos adversos en pacientes que toman AAS durante el embarazo.⁷ Sin embargo, algunos estudios apuntan a que pueda haber un aumento del riesgo de desprendimiento de placenta o de hemorragia anteparto cuando se empieza el tratamiento después de la semana 16,¹²¹ y se ha notificado un mayor riesgo de eventos hemorrágicos y hemorragia posparto en estudios que evalúan la profilaxis universal con AAS, en poblaciones de bajo riesgo.^{122,123}

4.3 Otros fármacos y suplementos

Varios fármacos y suplementos han sido testados para la prevención de PE. A continuación, se exponen algunos de los más estudiados:

Calcio: por sus posibles efectos sobre la vasoconstricción y la inflamación, el calcio ha sido estudiado como factor protector de PE. Un metaanálisis de 2022 que incluyó 30 ensayos clínico randomizados,¹²⁴ evidenció que los suplementos de calcio son efectivos en la prevención de PE, pero solamente en población con ingesta reducida de calcio. Este efecto parece valer tanto para población de alto como de bajo riesgo y parece ser independiente de la dosis y de la administración conjunta con vitamina D. La organización mundial de la salud (OMS) recomienda suplementos diarios de calcio de entre 1500mg y 2000mg para la prevención de PE en gestantes con ingesta reducida de calcio.¹²⁵

Vitamina D: la vitamina D interviene en el control del metabolismo de calcio y fósforo. Además de esta función, posee una actividad antiinflamatoria, y su déficit se asocia con aumento de la resistencia vascular y vasoconstricción.¹²⁶ A raíz de estas observaciones, varios estudios han evaluado su utilidad en la prevención de la PE, con resultados contrastantes, como demuestra un metanálisis de 2021.¹²⁶ Uno de los problemas a la hora de valorar los efectos de la vitamina D reside en el hecho de que sus efectos se relacionan con la fracción libre de vitamina D; sin embargo, durante el embarazo aumentan los niveles de la proteína de unión a la vitamina D (VDBP), por lo que no está claro si la concentración de la 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] es representativa de la real disponibilidad del elemento durante la gestación. Además, los valores de referencia para embarazadas no están claros, de manera que diferentes guías proponen rangos y objetivos diferentes (Tabla 11). Por esta razón, actualmente no se aconseja el uso de vitamina D como tratamiento preventivo de PE.

Tabla 11. Dosis recomendadas de vit.D según diferentes guías internacionales.

	Dosis diaria recomendada (UI)	Niveles mínimos de 25(OH)D (nmol/L)
OMS	200	>50
ACOG	600	≥50
NICE	400-800	>30
Endocrine Society (USA)	1500-2000	75

Extraído y modificado de Poniedziałek-Czajkowska *et al.* Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*. 2021.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): la trombosis en la circulación útero-placentaria se observa con frecuencia en las complicaciones mediadas por la placenta. Por lo tanto, se ha especulado que la anticoagulación podría mejorar potencialmente la perfusión placentaria. La HBPM tiene efectos antitrombóticos conocidos y puede promover la diferenciación y la invasión del trofoblasto in vivo.¹²⁷

Sin embargo, un ensayo clínico randomizado de 2020¹²⁸ no objetivó ningún efecto protector de la HBPM respecto al riesgo de PE. El ensayo incluyó 278 mujeres con alto riesgo de PE, o IP Aut >p95, o con antecedente de PE con criterios de gravedad, retraso de crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta u óbito fetal. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente al grupo heparina, al cual se administraron 40mg diarios de HBPM entre las semanas 6+0 y 15+6 de gestación, o al grupo control, el cual no recibió tratamiento. Este

estudio no consiguió demostrar diferencias entre los dos grupos, en términos de complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria.

El mismo año se publicó un metaanálisis que incluía el estudio anterior, además de otros 14 ensayos clínicos. En este caso se objetivó una reducción de la incidencia de PE con la administración de HBPM (OR, 0.62; 95% CI 0.43-0.90; P=0.010) y de retraso de crecimiento intrauterino (OR 0.61; 95% CI 0.44-0.85; P=0.003). El efecto era más evidente cuando el tratamiento se empezaba antes de la semana 16 de embarazo, y era evidente incluso en gestantes que ya estaban tomando AAS.¹²⁹

El metaanálisis concluye que, actualmente, los estudios son muy heterogéneos, por lo que es necesaria una evidencia más sólida antes de poder recomendar HBPM como tratamiento preventivo de PE.

Pravastatina: debido a la analogía de algunos mecanismos fisiopatológicos entre las enfermedades cardiovasculares y la PE, las estatinas se han propuesto como un posible fármaco preventivo para la insuficiencia placentaria.

Las estatinas inhiben la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA reductasa), implicada en el metabolismo del colesterol. Actualmente se encuentran en la categoría X de la Food and Drug Administration (FDA). De ellas, la que presenta menor pase transplacentario es la pravastatina.

Las estatinas parecen promover la invasión trofoblástica, mejoran la circulación placentaria, son antioxidantes y antiinflamatorias y actúan como anticoagulantes.

Estudios en animales sugieren que las estatinas, sobre todo la pravastatina, aumentan la producción de PlGF y reducen la producción de sFlt-1.¹³⁰

Lefkou *et al.*¹³¹ estudiaron a 21 gestantes con síndrome antifosfolípido (anticoagulante lúpico positivo) y antecedente de PE y/o retraso de crecimiento intrauterino, en el embarazo anterior, a pesar de haber recibido tratamiento con AAS y HBPM. De ellas, 10 recibieron el tratamiento convencional (AAS y HBPM) y a 11 se añadió, además del tratamiento convencional, pravastatina 20mg diarios. Todas desarrollaron de nuevo retraso de crecimiento intrauterino o PE, sin embargo, el desenlace de las pacientes del grupo que recibió pravastatina fue mejor, ya que no hubo ningún caso de óbito (hubo 3 casos en el grupo control), y el 73% de los partos fueron después de las 36 semanas (fueron todos prematuros en el grupo control).

Otro ensayo clínico de 2021 con 20 gestantes con alto riesgo de PE en primer trimestre de embarazo objetivó una reducción significativa de la incidencia de PE con criterios de gravedad pero no de PE en general, en las pacientes que habían tomado pravastatina 20mg/día desde el primer trimestre de gestación.¹³²

Por otro lado, el ensayo StAmP aleatorizó a mujeres con PE de inicio precoz (24 a 31 semanas) a 40 mg de pravastatina o a placebo.¹³³ Las

pacientes que recibieron pravastatina tuvieron una latencia hasta el parto similar tras la aleatorización en comparación con placebo (HR 0.84; IC 95% 0.50-1.40; p=0,6) y, en general, el uso de pravastatina no se asoció con una reducción de los niveles de sFlt-1 en plasma materno, prolongación del embarazo u otros resultados del embarazo.

Finalmente, un reciente estudio multicéntrico y randomizado de 1.120 mujeres entre las semanas 35 y 37 de gestación (STATIN trial), falló en demostrar la eficacia del tratamiento con pravastatina hasta el final de la gestación en prevenir el desarrollo de PE tardía.¹³⁴

En resumen, la evidencia disponible es heterogénea y las investigaciones futuras deberán incluir ensayos controlados aleatorizados que evalúen diferentes estatinas, dosis de pravastatina, y poblaciones de estudio en las que la estatina pueda resultar eficaz.¹³⁵

Metformina: la metformina podría prevenir la PE al mejorar la función cardiovascular, mejorar la sensibilidad a la insulina y limitar el aumento de peso gestacional.¹³⁰ Sin embargo, los datos clínicos al respecto son variados.¹³⁶ En un ensayo a gran escala en el que se comparó la metformina con el placebo en mujeres embarazadas obesas (índice de masa corporal >35) sin diabetes, parecía haber una reducción del 75% en la incidencia de PE.¹³⁷ Por el contrario, un metanálisis reciente de cinco ensayos controlados aleatorizados que comparaban el tratamiento con metformina con el placebo, no mostró ningún beneficio de la metformina en la reducción del riesgo de PE.¹³⁶

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The paint is applied in a textured, layered manner, with some areas appearing more saturated than others, creating a sense of depth and movement. The blue wash occupies the right half of the page, while the left half is a plain white background.

CAPÍTULO 5. HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

Esta tesis doctoral se plantea en base a las siguientes hipótesis:

H1: El cribado de preeclampsia de primer trimestre tiene una elevada tasa de detección, a expensas de un alto porcentaje de falsos positivos en el cribado. Una estrategia de cribado secuencial de preeclampsia permitiría detectar a las pacientes de alto riesgo en primer trimestre, para empezar tratamiento preventivo con AAS, y posteriormente descartar los falsos positivos que puedan suspender el tratamiento con seguridad en segundo trimestre.

H2: El algoritmo gaussiano de cribado de PE en el primer trimestre, es aplicable a nuestra población, permitiendo una adecuada tasa de detección de PE, y su prevención con AAS.

H3: La eficacia del AAS en la prevención de la PE parece estar relacionada con su capacidad de mejorar la placentación, la cual se completa alrededor de la semana 20 de gestación. Además, el 97% de las pacientes consideradas de alto riesgo de PE son falsos positivos del cribado de primer trimestre. La ratio sFlt-1/PIGF en segundo trimestre de embarazo permite descartar con alto VPN las pacientes que no desarrollarán PE. Por lo tanto, una ratio sFlt-1/PIGF normal (≤ 38) en segundo trimestre permite suspender el AAS a los falsos positivos del cribado de primer trimestre, sin aumentar la incidencia de PE pretérmino.

H4: Existe una correlación entre la ratio sFlt-1/PlGF e IP Aut. Los biomarcadores podrían no estar disponibles en todos los centros. En estos contextos se puede utilizar el IP Aut en segundo trimestre para detectar los falsos positivos del cribado de primer trimestre y suspender el AAS sin aumentar la incidencia de PE pretérmino.

H5: La suspensión precoz del AAS no aumentaría la incidencia de otras complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria.

H6: La suspensión precoz del AAS reduce la incidencia de eventos adversos de tipo hemorrágico.



CAPÍTULO 6. OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo principal

1. Evaluar la aplicabilidad de un cribado de preeclampsia secuencial que permita detectar a las pacientes de alto riesgo en primer trimestre, para empezar tratamiento preventivo con AAS, y posteriormente descartar los falsos positivos que puedan suspender el tratamiento con seguridad en segundo trimestre.

6.2. Objetivos secundarios

1. Realizar una validación interna del algoritmo de cribado gaussiano de PE en primer trimestre, mediante la comparación con el algoritmo de la FMF y evaluando su efectividad clínica en nuestra población.
2. Determinar si la interrupción del AAS en los casos con sFlt-1/PIGF ≤ 38 (falsos positivos de primer trimestre) entre las semanas 24 y 28 de gestación, es no inferior a la continuación del AAS, para prevenir la PE pretérmino.
3. Determinar si la interrupción del AAS en los casos con IP Aut ≤ 90 (falsos positivos de primer trimestre) entre las semanas 24 y 28 de gestación, es no inferior a la continuación del AAS para prevenir la PE pretérmino.
4. Determinar si la incidencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria en las pacientes que suspenden AAS no es mayor que en las pacientes que siguen con AAS.

5. Determinar si la incidencia de complicaciones hemorrágicas en las pacientes que suspenden AAS es inferior que en las pacientes que siguen con AAS.

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The texture is soft and painterly, with visible brushstrokes and color blending. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 7. PUBLICACIONES

7. PUBLICACIONES

Objetivo principal y secundario 1: Validación interna del algoritmo.

La validación interna se realizó mediante 2 estudios. Los métodos y los resultados de estos estudios se encuentran en los apartados “Material and methods” de cada uno de los artículos.^{103,104}

Objetivo principal y secundarios 2, 4 y 5: Interrupción del AAS en los casos con sFlt-1/PIGF ≤ 38 .

Los métodos y los resultados de este estudio se encuentran en el apartado “Material and methods” y material suplementario del artículo.¹³⁸

Objetivo principal y secundarios 3, 4 y 5: Interrupción del AAS en los casos con IP Aut $\leq p90$

Los métodos y los resultados de este estudio se detallan a continuación.

7.1. Métodos

El estudio sobre la suspensión del AAS en pacientes con IP Aut $< p90$ en segundo trimestre de embarazo es un análisis post hoc del ensayo StopPRE, que se llevó a cabo en nueve maternidades de toda España entre septiembre de 2019 y septiembre de 2021. Brevemente, en el ensayo clínico StopPRE, todas las mujeres embarazadas con un alto riesgo de PE en el cribado del primer trimestre fueron tratadas con AAS diario a una dosis de 150 mg. Los casos con un cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 a las 24-28 semanas fueron asignados aleatoriamente, en una

proporción 1:1, a continuar el tratamiento con AAS (grupo control) o a interrumpirlo (grupo intervención). Se realizó un seguimiento de todas las participantes cada cuatro semanas y todos los datos y resultados del embarazo se registraron prospectivamente en una base de datos electrónica. El objetivo principal del ensayo StopPRE fue demostrar que, en pacientes con un cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 , la incidencia de PE pretérmino en las gestantes que suspendían el AAS era no inferior a las que continuaban con él. El margen de no inferioridad se fijó en una diferencia entre grupos del 1,9% para la incidencia de PE pretérmino; por lo tanto, la no inferioridad se cumplía si el límite superior del IC del 95% para la diferencia entre ambos grupos en la incidencia de PE pretérmino era inferior al 1,9%.

Los criterios de inclusión en el ensayo StopPRE fueron: embarazo único, edad materna ≥ 18 años, edad gestacional entre 24+0 y 27+6 (24 a 28) semanas, feto vivo, alto riesgo de PE pretérmino ($\geq 1/170$) en el cribado de primer trimestre (11+0 a 13+6 semanas), tratamiento con AAS a una dosis de 150 mg/día, iniciado a las $\leq 16+6$ semanas hasta la aleatorización con un cumplimiento de al menos el 50%, y un cociente sFlt-1/PIGF ≤ 38 entre las semanas 24 y 28. Los criterios de exclusión fueron intolerancia o alergia al AAS, feto con anomalías congénitas conocidas, enfermedad de von Willebrand, síndrome antifosfolípido, úlcera péptica y cualquier afección o factor que, según el investigador, pudiera impedir el cumplimiento del protocolo. Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Un IP Aut $>p95$ y $>p90$ tienen un rendimiento similar para evaluar el riesgo de PE; sin embargo, el $p90$ tiene una mayor especificidad y VPN para excluir el desarrollo de PE.¹³⁹ Por lo tanto, a efectos de este análisis post hoc, el $p90$ se consideró más apropiado y excluimos del estudio aquellas pacientes con un IP Aut anormal ($>p90$) o aquellas en las que no se evaluó el IP Aut en el momento de la ecografía a las 24-28 semanas.

En este análisis post hoc, se incluyeron todos los casos del estudio original y también los casos excluidos por tener un cociente sFlt-1/PIGF ≥ 38 . Dado que todos los participantes con un cociente sFlt-1/PIGF ≥ 38 tenían también un IP Aut anormal, estas participantes fueron finalmente excluidas del análisis. Entre las pacientes con un IP Aut normal ($\leq p90$) a las 24-28 semanas, se compararon los resultados del embarazo de las pacientes asignadas al grupo de suspensión del AAS y las pacientes asignadas al grupo continuación del AAS hasta las 36 semanas. La variable resultado principal fue la PE pretérmino. Los resultados secundarios fueron PE u otros resultados adversos del embarazo antes de las 34 semanas, cualquier otro resultado adverso del embarazo <37 semanas y PE u otros resultados adversos del embarazo ≥ 37 semanas. Se consideraron otros resultados adversos: HTA gestacional, DPPNI, neonato de bajo peso, parto espontáneo sin PE y óbito fetal. Se definió como neonato de bajo peso aquel con un peso al nacer inferior al percentil 10 según las tablas locales.¹⁴⁰ La PE se definió según las directrices del ACOG mencionadas en la introducción de esta tesis.⁸ Se recomendó el parto electivo ≥ 37 semanas en mujeres con PE sin criterios de gravedad y ≥ 34 semanas en mujeres con PE con criterios

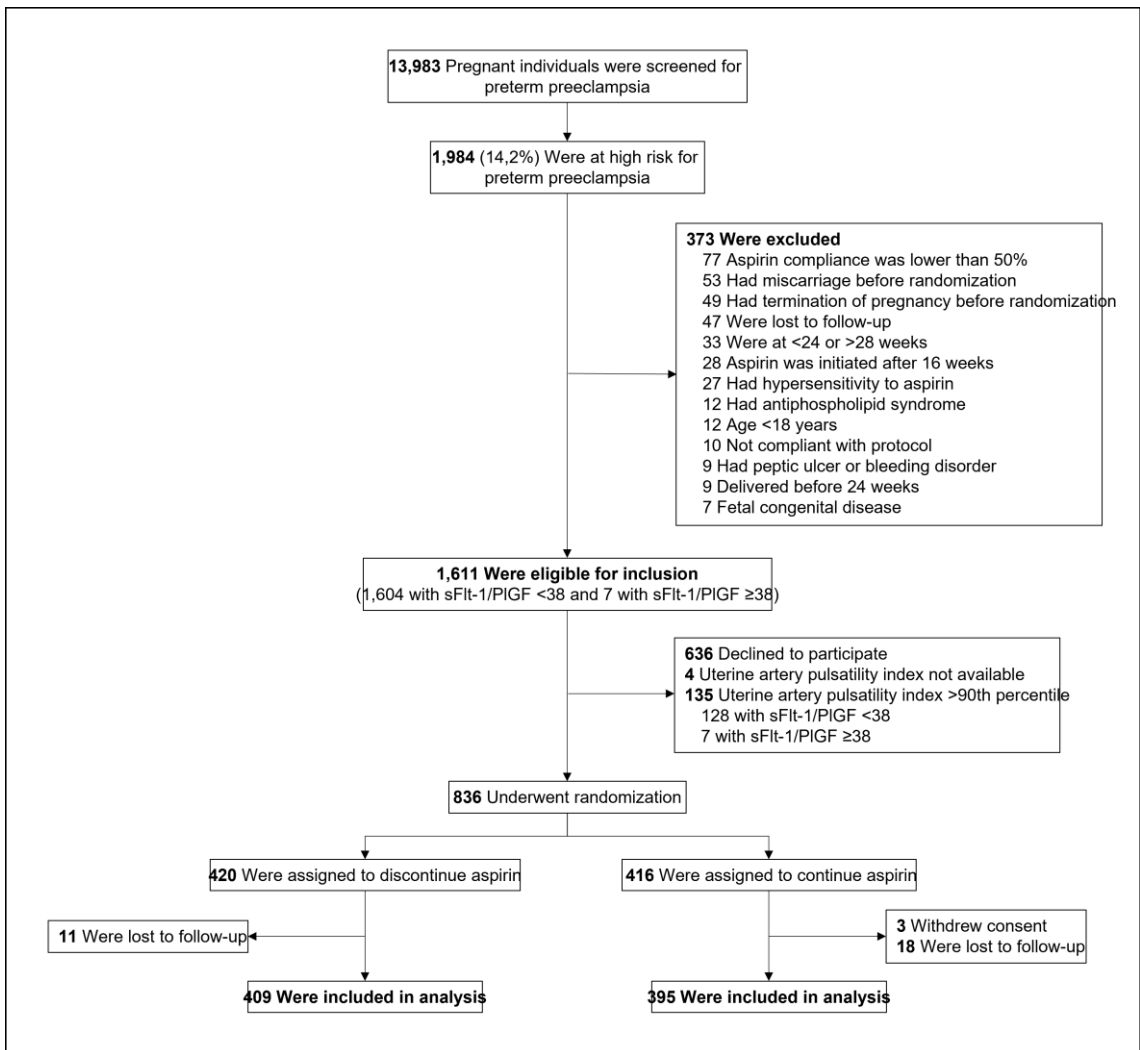
de gravedad y/o síndrome HELLP. Las indicaciones de parto inmediato fueron: edema pulmonar, DPPNI, hipertensión persistente a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, alteraciones cerebrales o visuales persistentes, oliguria (≤ 500 ml en 24 h o < 20 ml/h) o eclampsia. Otros resultados secundarios analizados fueron complicaciones hemorrágicas menores anteparto (hemorragia nasal y/o gingival); complicaciones hemorrágicas mayores anteparto (hemorragia digestiva y/o vaginal, hemoptisis); hemorragia intracraneal materna; hemorragia posparto; muerte neonatal; complicaciones neonatales; y requerimiento de tratamiento neonatal.

7.2. Resultados

Entre el 5 de marzo de 2019 y el 15 de mayo de 2021, un total de 13.983 mujeres fueron sometidas a cribado de PE; de ellas, 1.984 (14,2%) fueron identificadas como de alto riesgo de PE pretérmino y se les prescribió AAS a una dosis de 150 mg/día a la hora de acostarse hasta las 36 semanas. Sin embargo, de estas mujeres, 373 (18,8%) no cumplían los criterios de elegibilidad. De las 1.611 mujeres elegibles (1.604 con cociente sFlt-1/PlGF < 38 como en el ensayo StopPRE, y 7 con cociente sFlt-1/PlGF ≥ 38), 139 fueron excluidas en este estudio por IP Aut $> p90$ o por IP Aut no disponible. Todos los casos con sFlt-1/PlGF ≥ 38 tenían un IP Aut $> p90$ y, por tanto, fueron excluidos de este estudio. Finalmente, 836 aceptaron participar y fueron aleatorizadas en dos grupos, desde el 20 de agosto de 2019 hasta el 15 de septiembre de 2021. Después de la aleatorización, tres mujeres retiraron su consentimiento y 29 se perdieron durante el seguimiento (Figura 7). El

porcentaje de mujeres con datos disponibles para los resultados primario y secundarios fue de 804 (96,2%).

Figura 7. Diagrama de flujo de las pacientes reclutadas en el estudio.



Las características basales no difirieron significativamente entre los grupos (Tabla 12).

Tabla 12. Características de las participantes al ensayo clínico*

Characteristic	Intervention group (n=409)	Control group (n=395)	p
Gestational age at randomization, weeks	26.1 (25.7-26.7)	26.3 (25.9-26.6)	0.576
Age, years	32.6 (28.1-36.5)	32.8 (27.9-36.3)	0.717
Body-mass index, kg/m ²	28.0 (24.6-32.3)	28.4 (24.6-32.6)	0.411
Race or ethnic group†			0.449
White	384 (93.9)	363 (91.9)	
Black	15 (3.7)	14 (3.5)	
South Asian	3 (0.7)	9 (2.3)	
East Asian	2 (0.5)	2 (0.5)	
Mixed race	5 (1.2)	7 (1.8)	
Method of conception			1
Natural	400 (99)	389 (99.2)	
Assisted by use of ovulation drugs	1 (0.2)	1 (0.3)	
In vitro fertilization	3 (0.7)	2 (0.5)	
Cigarette smoking	33 (8.1)	39 (9.9)	0.370
Medical history			0.6
Chronic hypertension	16 (3.9)	13 (3.3)	
Systemic lupus erythematosus	0 (0)	0 (0)	
Diabetes mellitus type 1 or 2	16 (3.9)	11 (2.8)	
Renal disease	0 (0)	0 (0)	
Obstetrical history			0.41
Nulliparous	217 (87.5)	200 (84.4)	
Multiparous without preeclampsia	15 (6)	22 (9.3)	
Multiparous with preeclampsia	16 (6.5)	15 (6.3)	
Risk of preterm preeclampsia as assessed at screening at 11–13 weeks‡, %	2.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.416
Gestational age for sFlt-1/PIGF measurement at randomization, weeks	25 (24.0-25.0)	25 (24.0-25.0)	0.79
sFlt-1/PIGF at randomization	3.89 (2.55-5.89)	3.77 (2.43-5.64)	0.52
Estimated fetal weight at randomization, grams	931.0 (860.0-1,024.0)	923.0 (847.0-1,009.0)	0.15
Estimated fetal weight < 10 th percentile at randomization	3 (0.7)	2 (0.5)	0.619
Uterine artery pulsatility index at randomization	0.81 (0.69-0.94)	0.82 (0.70-0.95)	0.35

Los datos son el número de eventos (%) o la mediana (IQR).

*No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características basales. IC indica el intervalo de confianza.

†La raza y el origen étnico fueron autodeclarados por las participantes a partir de categorías predefinidas.

‡El riesgo de preeclampsia prematura se evaluó mediante un algoritmo de Gauss que combinaba factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina media, proteína plasmática A asociada al embarazo en suero materno y factor de crecimiento placentario

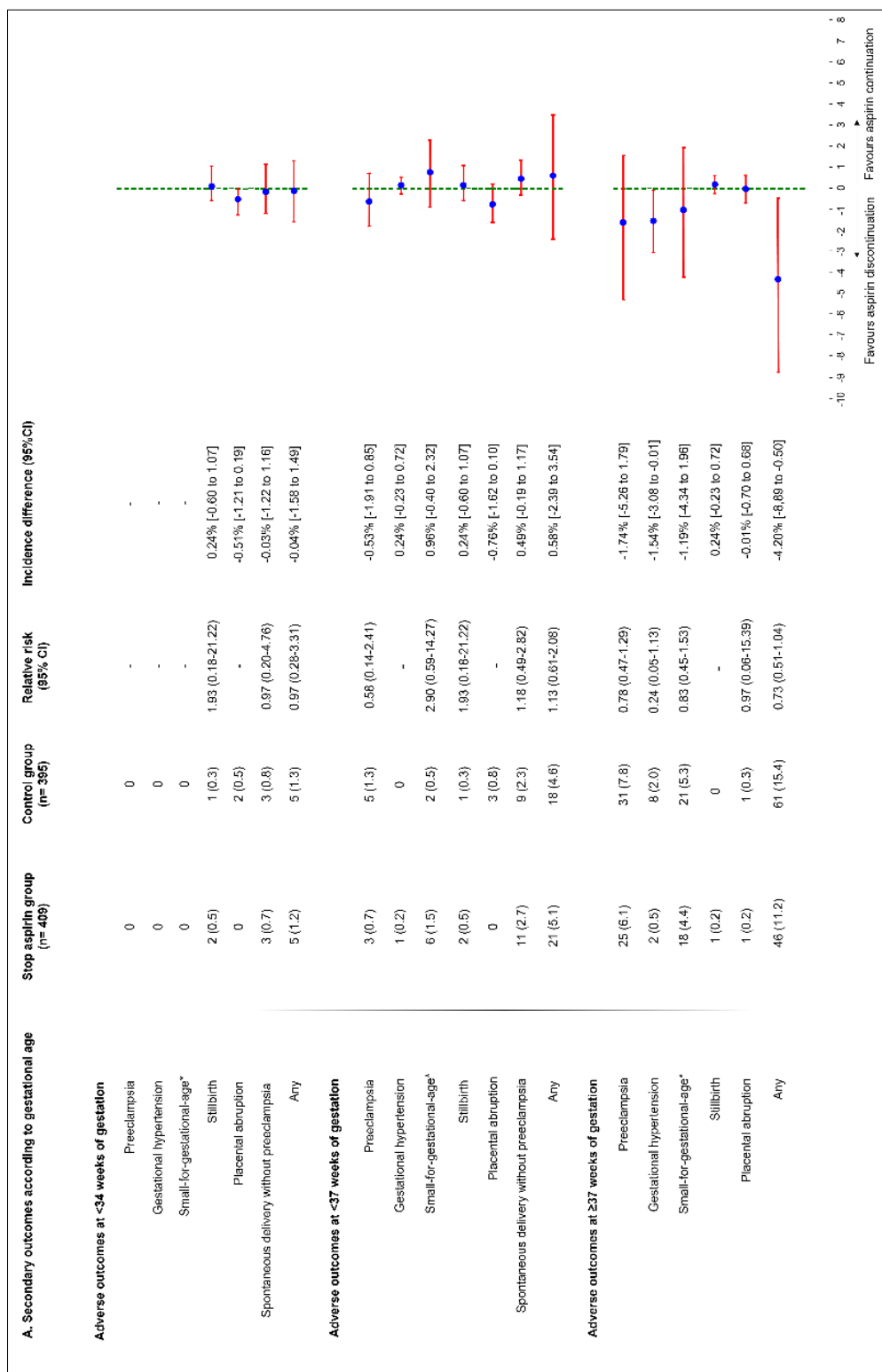
Hubo 3 PE pretérmino de las 409 mujeres (0,7%) del grupo intervención y 5 de las 395 mujeres (1,3%) del grupo control (diferencia absoluta, -0,53; IC del 95%, - 1,91 a 0,85). La mediana (intervalo intercuartílico) de la edad gestacional en el momento del parto para los casos con PE <37 semanas fue de 35,1 (34,0 - 35,3) semanas en el grupo de intervención y de 36,3 (34,7 - 36,6) semanas en el grupo de control ($p=0,297$). Para más detalles, véase la figura 8. No hubo diferencias significativas entre los grupos para la incidencia de otros resultados adversos con parto <37 semanas o para cualquier resultado adverso con parto <34 semanas. La incidencia de resultados adversos en ≥ 37 semanas de gestación no difirió significativamente entre los grupos. La mediana (rango intercuartílico) de la edad gestacional en el momento del parto para los casos con PE en ≥ 37 semanas fue de 38,7 (37,9 - 39,4) semanas en el grupo de intervención y de 38,3 (37,3 - 39,6) semanas en el grupo control ($p=0,509$).

La incidencia de hemorragia menor anteparto fue del 7,6% en el grupo de intervención y del 13,2% en el grupo de control (diferencia absoluta, -5,59; IC del 95%, - 9,79 a -1,38). Se produjo al menos una complicación hemorrágica en 33 de 409 participantes (8,1%) en el grupo de intervención y en 54 de 409 participantes (13,7%) en el grupo de control (diferencia absoluta, -5,60; IC del 95%, - 9,90 a -1,31). La incidencia de otras complicaciones hemorrágicas o acontecimientos neonatales adversos (Figura 8) no difirió significativamente entre los grupos; sin embargo, la incidencia de desprendimiento de placenta <37 semanas de gestación (0 casos frente a 3 [0,8%] casos, $p=0,077$) y síndrome de distress respiratorio (6 [1,5%] casos frente a 13 [3,3%] casos, $p=0,089$)

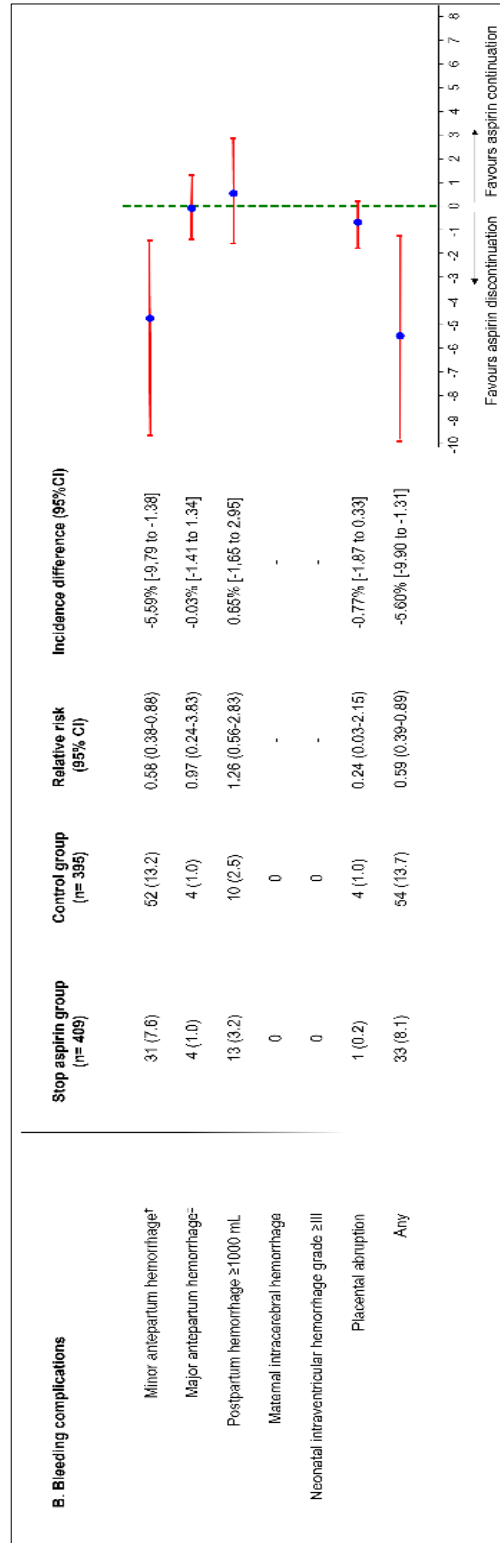
tendió a ser mayor en las participantes que continuaron el tratamiento con aspirina hasta las 36 semanas. La figura 8 muestra un forest plot para todos los resultados.

A pesar de haber sido asignadas al grupo de intervención, 4 participantes (0,98%) continuaron el tratamiento con AAS con una ingesta media (rango intercuartílico) de comprimidos del 100% (100-100). En el grupo de control, el cumplimiento del tratamiento con AAS no pudo verificarse mediante el recuento de comprimidos en 6 de 395 participantes (1,5%). Entre las 389 mujeres en las que se averiguó el cumplimiento del tratamiento con AAS, la ingesta de comprimidos fue $\geq 90\%$ en todas las visitas para $\geq 81\%$ de las participantes.

Figura 8. Forest plot de los outcomes secundarios y las complicaciones hemorrágicas

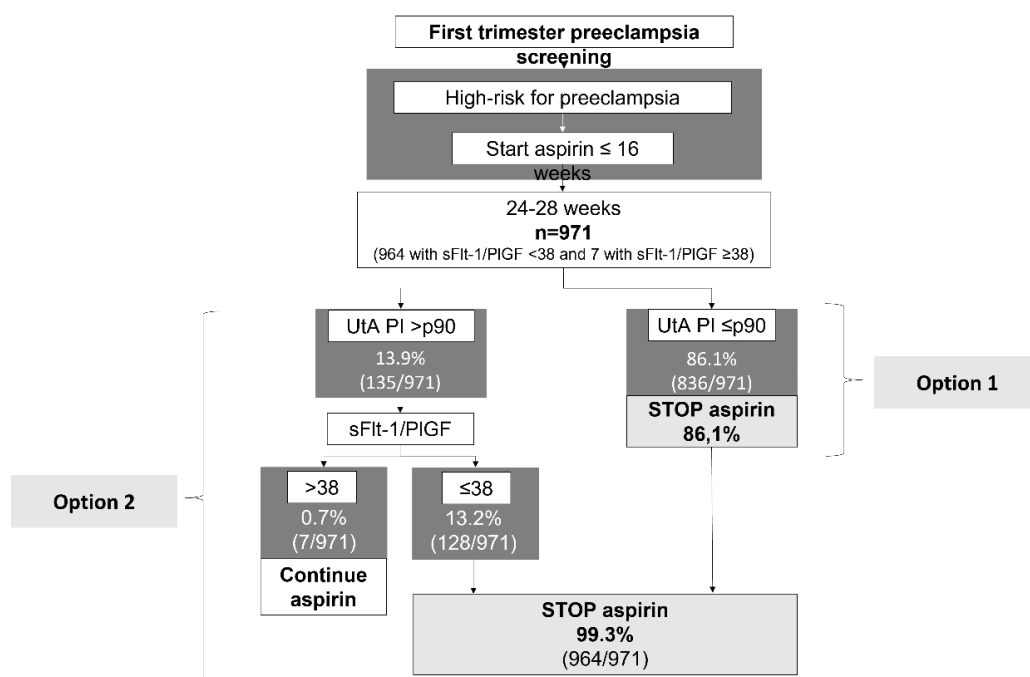


Continuación figura 8



En el ensayo Stop-PRE, la tasa positiva de cribado a las 24-28 semanas según el cociente sFlt-1/PIGF (es decir, pacientes con $\text{sFlt-1/PIGF} > 38$) fue del 0,7% (7/975) y, por tanto, se pudo interrumpir el tratamiento con AAS en el 99,3% (968/975) de las embarazadas con alto riesgo de PE. Por el contrario, en este subanálisis, la tasa de cribado positivo basada en el IP Aut (es decir, pacientes con un IP Aut $> p90$) fue del 13,9% (135/971) y, por lo tanto, el tratamiento con AAS pudo interrumpirse de forma segura en el 86,1% (836/971) de las participantes. Así pues, la interrupción del tratamiento con AAS basada en el IP Aut puede ser más conveniente y rentable en algunos contextos que la interrupción del tratamiento con AAS basada en el cociente sFlt-1/PIGF, pero, por otro lado, el tratamiento con AAS se interrumpiría en una proporción menor de pacientes cuando se utilice el IP Aut (99,3% frente a 86,1%) (Figura 9). Los resultados del presente estudio pueden utilizarse como alternativa al cociente sFlt-1/PIGF en aquellos contextos en los que no se disponga de este valor. Además, nuestros hallazgos pueden complementar los del ensayo Stop-PRE, y un posible protocolo de tratamiento puede realizarse en dos pasos, como sigue: en el primer paso, puede suspenderse el AAS en las 804 (86,1%) mujeres con IP Aut $\leq p90$. En el segundo paso, se puede suspender la aspirina en las 132 (13,9%) mujeres restantes con IP Aut $> p90$ y sFlt-1/PIGF normal (≤ 38). Este enfoque en dos pasos permitiría suspender el AAS en la misma proporción de mujeres que en el ensayo Stop-PRE y, por lo tanto, tendría los mismos resultados que el ensayo Stop-PRE, pero con la diferencia de que la medición de sFlt-1/PIGF se realizaría a una proporción menor de pacientes (13,9% en lugar de 100%) (Figura 9).

Figura 9. Opciones de suspensión de AAS basadas en las arterias uterinas



En resumen, este estudio muestra que la interrupción del tratamiento con AAS en mujeres con IP Aut normal ($\leq p90$) a las 24-28 semanas es no inferior a la continuación de la administración de AAS hasta las 36 semanas para prevenir la PE pretérmino y otras complicaciones del embarazo. Además, las mujeres del grupo intervención presentaron significativamente menos complicaciones hemorrágicas menores y tendieron a tener menos DPPNI <37 semanas y síndrome de distrés respiratorio neonatal, que las mujeres del grupo de control. Finalmente, la determinación del IP Aut a las 24-28 semanas, permitiría suspender el AAS al 86% de las gestantes sin necesidad de determinar el sFlt-1/PIGF a ninguna de ellas. De forma alternativa, un abordaje en dos

tiempos consistente en determinar inicialmente el IP Aut a todas las gestantes de alto riesgo de PE a las 24-28 semanas, seguido del sFlt-1/PIGF en aquellas con IP Aut anormal, permitiría obtener los mismos resultados que en el StopPRE, pero reduciendo el número de determinaciones del 100% al 13.9%.

7.3. Aspectos éticos

Artículo 1. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Vall d'Hebron Institut de Recerca y registrado con el código PR[AMI]265/2018. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado.

Artículo 2. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Vall d'Hebron Institut de Recerca y registrado con el código CEIC VHIR PR[AMI]147/2021. Todas las participantes de la cohorte prospectiva firmaron el consentimiento informado.

Artículo 3. El protocolo del ensayo clínico fue aprobado por el Comité Ético de cada centro participante (EudraCT: 2018-000811-26) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El ensayo StopPRE está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03741179). Todas las participantes firmaron el consentimiento informado.

Artículo 4. Siendo un subanálisis el ensayo clínico StopPRE, comparte con éste la aprobación por el Comité Ético de cada centro participante (EudraCT: 2018-000811-26) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

7.4. Presupuesto y financiación

Roche Diagnostics proporcionó los reactivos para determinar el sFlt-1 y el PlGF utilizados en los estudios publicados en los artículos 1, 3 y 4. Roche Diagnostics no ha influido en el diseño del estudio, la recogida de datos o el análisis e interpretación de los resultados.

El ensayo clínico StopPRE ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI17/01944) y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) y la Red Española de Investigación Clínica (SCReN).

7.3. Artículos

Se adjuntan a continuación.

VALIDACIÓN INTERNA

ARTÍCULO 1.

Comparación entre algoritmo gaussiano y algoritmo de la FMF



International Journal of Gynecology and Obstetrics

Factor de impacto (JCR 2021): 4.447 (Q1)

CLINICAL ARTICLE

Obstetrics

First-trimester screening for pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the Gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms

Berta Serrano  | Erika Bonacina  | Carlota Rodo  | Pablo Garcia-Manau  |
 María Ángeles Sanchez-Duran | María Pancorbo | Cristina Forcada | María Teresa Murcia |
 Ana Perestelo | Mireia Armengol-Alsina  | Manel Mendoza  | Elena Carreras 

Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Manel Mendoza and Pablo Garcia-Manau, Department of Obstetrics, Maternal Fetal Medicine Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Email: mmendoza@vhebron.net (M.M.); pgarciamanau@gmail.com (P.G.-M.)

Abstract

Objective: Pre-eclampsia (PE) and small for gestational age (SGA) can be predicted from the first trimester. The most widely used algorithm worldwide is the Fetal Medicine Foundation (FMF) algorithm. The recently described Gaussian algorithm has reported excellent results although it is unlikely to be externally validated. Therefore, as an alternative approach, we compared the predictive accuracy for PE and SGA of the Gaussian and FMF algorithms.

Methods: Secondary analysis of a prospective cohort study was conducted at Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona) with 2641 singleton pregnancies. The areas under the curve for the predictive performance for early-onset and preterm PE and early-onset and preterm SGA were calculated with the Gaussian and FMF algorithms and subsequently compared.

Results: The FMF and Gaussian algorithms showed a similar predictive performance for most outcomes and marker combinations. Nevertheless, significant differences for early-onset PE prediction favored the Gaussian algorithm in the following combinations: mean arterial blood pressure (MAP) with pregnancy-associated plasma protein A, MAP with placental growth factor, and MAP alone.

Conclusions: The first-trimester Gaussian and FMF algorithms have similar performances for PE and SGA prediction when applied with all markers within a routine care setting in a Spanish population, adding evidence to the external validity of the FMF algorithm.

KEYWORDS

early-onset pre-eclampsia, first trimester, PIGF, pre-eclampsia, screening, uterine artery doppler

1 | INTRODUCTION

Pre-eclampsia (PE) and small for gestational age (SGA) are the main complications of placental disease. First-trimester PE screening

using algorithms that include a combination of maternal characteristics, biophysical markers (mean arterial blood pressure [MAP] and mean uterine artery pulsatility index [UtAPI]), and biochemical markers (placental growth factor [PIGF] and pregnancy-associated

Berta Serrano and Erica Bonacina contributed equally to this article (co-first authors).

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Federation of Gynecology and Obstetrics.

plasma protein A [PAPP-A]) can predict PE and SGA.¹⁻⁴ The Fetal Medicine Foundation (FMF) and Gaussian algorithms can identify 80%–90% of pregnant women who will develop PE with delivery <32/<34 weeks of gestation^{1,5} and 60%–70% of women who will develop PE with delivery <37 weeks,^{1,6} at a 10% false-positive rate (FPR). These algorithms can also predict 50%–60% of SGA with delivery <32 weeks and 30%–40% of SGA with delivery <37 weeks.^{2,4} Both algorithms use a similar methodology to assess the risk for PE: they combine the a priori risk (based on maternal characteristics and obstetric and medical history) with the results of various biochemical and biophysical markers, to estimate the individual a posteriori risk for PE, which is used to classify a pregnant person as at high or low risk for PE. In both algorithms, risk for PE can be obtained based on maternal factors alone and in combination with any of the biochemical and/or biophysical markers.

Despite the FMF algorithm being the most used and validated worldwide, the Gaussian algorithm has some features that confer advantages in the clinical setting, which is why it has been used for routine first-trimester PE screening in most maternities in Spain since 2018. First, blood samples for measurements of biochemical markers (PAPP-A and PIGF) can be drawn between 8 ± 0 weeks and 13 ± 6 weeks, as with routine aneuploidy screening, while in the FMF algorithm biomarkers should be assessed only between 11 ± 0 and 13 ± 6 weeks.⁶ Second, UtAPI assessment can be done both transabdominally and transvaginally, rendering the algorithm more versatile to different clinical settings, as the UtAPI for the FMF algorithm can be assessed only transabdominally. Third, likelihood ratios for the a priori risk calculation were not derived from the study population in which the algorithm was investigated but from a larger meta-analysis that included >25 million pregnancies.⁷ This may render the Gaussian algorithm less overfitted to a given population and, therefore, more adaptable for populations with different characteristics.

The FMF algorithm has been developed and prospectively validated in large populations, showing comparable predictive performances to the original study.⁸⁻¹² By contrast, the Gaussian algorithm has been investigated only in a single cohort of participants. In the past few years, routine PE screening has been implemented in most hospitals, leaving virtually no women at high risk for PE without aspirin treatment to prospectively assess the external validity of the Gaussian algorithm. Therefore, an indirect approach to test the performance of the Gaussian algorithm is to compare it with the most externally validated combined screening tool for PE worldwide: the FMF algorithm.

The aim of this study was to compare the predictive accuracy for PE and SGA of the Gaussian and FMF algorithms.

2 | MATERIALS AND METHODS

This is a secondary analysis of previously published data, which was used to test the Gaussian algorithm for early-onset PE prediction.³ That study was approved by the local ethics committee (CEIC-VHIR PR[AMI]265/2018) and conducted in a prospective fashion at Vall

d'Hebron University Hospital (Barcelona) from October 2015 to September 2017.

A total of 3777 unselected singleton pregnant women attending their routine first-trimester scan (from 11 ± 0 to 13 ± 6 weeks) were invited to participate, and 2946 women agreed and provided their written informed consent. Of those, 305 participants (10.4%) had to be excluded for the following reasons: missing outcome data ($n = 86$), major fetal defects or chromosomopathies ($n = 13$), miscarriage or fetal death <24 weeks ($n = 15$), and insufficient remaining blood sample to measure PIGF ($n = 191$). Before the implementation of the first-trimester combined screening for PE in 2018, no PE screening was performed at the Vall d'Hebron University Hospital; thus, none of the remaining 2641 participants received aspirin at any time during their pregnancy. Neonatal birthweight was not available for 158 participants; therefore, predictive accuracies for SGA were calculated with 2483 participants and their newborns.

Gestational age was confirmed by fetal crown-rump length measurement during the first-trimester scan.¹³ Maternal characteristics and medical and obstetric history were recorded at the first-trimester ultrasound scan via a patient questionnaire. The following maternal characteristics were recorded: age (years); height (centimeters); weight (kilograms); ethnicity (white European, South American, black, Asian, South-East Asian, and others); smoking during pregnancy (yes/no); and conception method (spontaneous/assisted reproductive technology/ovulation drugs). Medical history variables included the presence of chronic hypertension (yes/no); diabetes (type 1/type 2/no); renal disease (yes/no); systemic lupus erythematosus (yes/no); and antiphospholipid syndrome (yes/no). Obstetric history variables included parity (nulliparous/multiparous); gestational age at birth (weeks) in the last pregnancy; interval between the last delivery and the beginning of the current one (years); and personal or family history of PE (yes/no). Biochemical markers, including serum PAPP-A and PIGF, were measured at the first-trimester routine blood test for aneuploidy screening (from 8 ± 0 to 13 ± 6 weeks) by the fully automated Elecsys assays for PAPP-A and PIGF on an immunoassay platform (cobas e analyzers, Roche Diagnostics). Biophysical markers, including MAP and UtAPI, were assessed at the first-trimester scan. Blood pressure was measured automatically using a calibrated device according to a standard procedure: single measurement in one arm (right or left) while women were seated and after a 5-min rest. MAP was calculated as: diastolic blood pressure + (systolic-diastolic blood pressure)/3. UtAPI was measured following the recommendations of the FMF.¹⁴ All examiners were certified by the FMF for PE risk assessment and Doppler ultrasound assessment.

SGA newborns were defined as having a birthweight below the 10th centile according to customized local charts.¹⁵ Indication for elective delivery was based on Doppler ultrasound findings and conventional cardiotocogram interpretation, according to the current protocol.¹⁶ Newborns were classified as early SGA if delivery occurred before 32 weeks and as preterm SGA if delivery occurred before 37 weeks.

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population based on PE outcome

	PE < 34 weeks (n = 11)	PE < 37 weeks (n = 30)	No PE < 37 weeks (n = 2611)
Age (years)	34 (32–37)	35.5 (31–38) ^a	32 (28–36) ^c
BMI	23.1 (22.5–32.1)	24.0 (22.5–27.6)	23.8 (21.3–27.5)
Ethnicity			
White	10 (90.9%)	25 (83.3%)	2209 (84.6%)
Black	0 (0.0%)	1 (3.3%)	71 (2.72%)
Mixed	1 (9.1%)	2 (6.7%)	209 (8.0%)
Asian	0 (0.0%)	2 (6.7%)	63 (2.41%)
Southeast Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	59 (2.26%)
Smoking during pregnancy	1 (9.1%)	3 (10.0%)	309 (11.8%)
ART	1 (9.1%)	2 (6.7%)	93 (3.6%)
Insemination	1 (9.1%)	1 (3.3%)	16 (0.6%)
IVF	0 (0.0%)	1 (3.3%)	77 (2.95%)
IVF with egg donation	0 (0.0%)	1 (3.3%)	25 (0.96%)
Medical history			
Chronic hypertension	3 (27.3%) ^a	5 (16.7%) ^a	24 (0.9%) ^{b,c}
Diabetes	0 (0.0%)	1 (3.3%)	35 (1.3%)
Autoimmune disease	0 (0.0%)	3 (10.0%)	105 (4.0%)
APS	0 (0.0%)	1 (3.3%)	8 (0.3%)
Obstetric history			
Nulliparous	2 (18.2%)	13 (43.3%)	1219 (46.7%)
Previous PE	2 (18.2%) ^a	5 (16.7%) ^a	30 (1.1%) ^{b,c}
Biophysical variables			
GA at the time of first-trimester ultrasound scan (weeks)	12.7 (12.3–13.3)	12.7 (12.3–13.3)	12.6 (12.1–13)
MAP (mm Hg)	96 (88.3–104.3) ^a	91.2 (86.7–97.3) ^a	84.3 (78.7–90.7) ^{b,c}
MoM MAP	1.14 (1.10–1.37) ^a	1.14 (1.10–1.29) ^a	1.06 (0.97–1.14) ^{b,c}
Mean UtAPI	2.25 (1.89–3.05) ^{a,c}	1.91 (1.71–2.31) ^{a,b}	1.68 (1.34–2.05) ^{b,c}
MoM UtAPI	1.32 (1.12–2.13) ^a	1.19 (1.01–1.44) ^a	1.03 (0.84–1.26) ^{b,c}
Biochemical variables			
GA for PAPP-A + PIGF measurement	11.4 (9.9–12.3)	10.9 (9.9–11.7)	10.6 (10–11.3)
PAPP-A (mU/L)	1373 (607.3–2291)	1158 (602.3–2291)	1358 (823.2–2370)
MoM PAPP-A	0.73 (0.6–0.93) ^a	0.72 (0.57–1.05) ^a	1.05 (0.73–1.5) ^{b,c}
PIGF (pg/ml)	22.3 (19.0–29.8) ^a	25.0 (19.3–31.7) ^a	32.2 (24.3–43.0) ^{b,c}
MoM PIGF	0.69 (0.52–1.05) ^a	0.78 (0.63–0.98) ^a	0.96 (0.76–1.19) ^{b,c}

Note: Categorical data are reported as frequency (percentage) and continuous data as median (interquartile range).

Abbreviations: APS, antiphospholipid syndrome; ART, assisted reproductive technique; BMI, body mass index; GA, gestational age; IVF, in vitro fertilization; MAP, mean arterial pressure; MoM, multiple of median; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PIGF, placental growth factor; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

^aSignificant difference as compared with unaffected women.

^bSignificant difference as compared with early-onset pre-eclampsia (PE).

^cSignificant difference as compared with women with preterm PE.

PE was defined according to the guidelines of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, confirmed by repeated measurements over a few hours, developing after 20 weeks in previously normotensive women,

accompanied by proteinuria ≥ 300 mg in 24 h, spot urine protein/creatinine ratio ≥ 0.3 mg/mg, or dipstick urinalysis $\geq 1+$ when a quantitative method was not available.¹⁷ Early-onset and preterm PE were defined as PE requiring delivery before 34 and 37 weeks, respectively.

TABLE 2 Baseline characteristics of the study population based on SGA outcome

	SGA < 32 weeks (n = 8)	SGA < 37 weeks (n = 44)	No SGA < 37 weeks (n = 2439)
Age (years)	31.5 (29–33)	32 (28.5–37)	32 (28–36)
BMI	23.1 (21.9–24.5)	23.1 (20.2–26.4)	23.9 (21.4–27.6)
Ethnicity			
White	159 (94.6%)	189 (93.6%)	2196 (84.6%)
Black	4 (2.4%)	6 (3.0%)	70 (2.7%)
Mixed	5 (3.0%)	5 (2.5%)	209 (8.1%)
Asian	0 (0.0%)	1 (0.5%)	64 (2.5%)
Southeast Asian	0 (0.0%)	1 (0.5%)	58 (2.2%)
Smoking during pregnancy	0 (0.0%)	15 (34.1%) ^a	283 (11.6%) ^c
ART			
Insemination	2 (1.2%)	3 (1.5%)	16 (0.6%)
IVF	6 (3.6%)	7 (3.5%)	77 (3.0%)
IVF with egg donation	0 (0.0%)	1 (2.3%) (% del total)	22 (0.9%)
Medical history			
Chronic hypertension	1 (12.5%) ^a	2 (4.5%)	27 (1.1%) ^b
Diabetes	0 (0.0%)	2 (4.5%)	32 (1.3%)
Autoimmune disease	1 (12.5%)	2 (4.5%)	101 (4.1%)
APS	0 (0.0%) ^a	3 (6.8%)	6 (0.2%) ^b
Obstetric history			
Nulliparous	5 (62.5%)	20 (45.5%)	1126 (46.2%)
Previous PE	1 (12.5%) ^a	2 (4.5%)	32 (1.3%) ^b
Biophysical variables			
GA at the time of first-trimester ultrasound scan (weeks)	12.4 (12.1–12.6)	12.4 (11.9–12.9)	12.6 (12.1–13)
MAP (mm Hg)	90.8 (85.2–96)	86.7 (80–91.1)	84.3 (78.3–90.7)
MoM MAP	1.14 (1.04–1.17)	1.07 (0.96–1.17)	1.05 (0.97–1.15)
Mean UtAPI	1.88 (1.74–2.67)	1.94 (1.72–2.45) ^a	1.68 (1.34–2.04) ^c
MoM UtAPI	1.12 (1.01–1.60)	1.20 (1.02–1.47) ^a	1.02 (0.84–1.25) ^c
Biochemical variables			
GA for PAPP-A + PIGF measurement	11.4 (10.4–12.3)	10.7 (10–11.8)	10.6 (10–11.3)
PAPP-A (mU/L)	1801 (932.2–2456)	964.25 (631.0–1794.5)	1355 (816–2387)
MoM PAPP-A	0.74 (0.6–0.89)	0.73 (0.55–1.1) ^a	1.06 (0.73–1.51) ^c
PIGF (pg/ml)	20.0 (18.1–26.1) ^a	28.2 (19.5–38.4)	32.1 (24.1–43.0) ^b
MoM PIGF	0.60 (0.42–0.79) ^a	0.72 (0.61–0.97) ^a	0.96 (0.75–1.18) ^{b,c}

Note: Categorical data are reported as frequency (percentage) and continuous data as median (interquartile range).

Abbreviations: APS, antiphospholipid syndrome; ART, assisted reproductive technique; BMI, body mass index; GA, gestational age; IVF, in vitro fertilization; MAP, mean arterial pressure; MoM, multiple of median; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PE, pre-eclampsia; PIGF, placental growth factor; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

^aSignificant difference as compared with unaffected women.

^bSignificant difference as compared with early-onset small for gestational age (SGA).

^cSignificant difference compared with preterm SGA.

For the Gaussian algorithm, multiples of the median (MoMs) for each marker were calculated according to the methodology described in a previous study.³ For the FMF algorithm, MoMs were obtained using the batch calculation tool provided in the FMF

website.¹⁸ We then coded the variables required for the prediction formulas according to the description provided in the corresponding published articles.^{1,3} For the Gaussian algorithm, the prenatal screening software SsdwLab 6 (SBP Soft 2007 S.L) was used to

TABLE 3 DR and AUC for prediction of early-onset PE by the Gaussian and the FMF algorithms

PE < 34 ± 0 weeks (n = 11)							
Gaussian algorithm							
A priori risk +	AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)
MAP	0.795 (0.679–0.912)	36.4 (9.09–63.6)	45.5 (18.2–72.7)	54.6 (27.3–81.8)	54.6 (27.3–81.8)	72.7 (45.5–100.0)	72.7 (45.5–100.0)
MAP + PIGF	0.905 (0.844–0.965)	36.4 (9.09–63.6)	63.6 (36.4–90.9)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	90.9 (72.7–100.0)
MAP + UtAPI	0.908 (0.840–0.975)	63.6 (36.4–90.9)	63.6 (36.4–90.9)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	100.0 (100.0–100.0)
MAP + PAPP-A	0.833 (0.727–0.939)	36.4 (9.09–63.6)	54.6 (27.3–81.8)	54.6 (27.3–81.8)	72.7 (45.5–95.6)	72.7 (45.5–95.6)	72.7 (45.5–95.6)
MAP + UtAPI + PAPP-A	0.910 (0.844–0.977)	63.6 (36.4–90.9)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	72.7 (45.5–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	100.0 (100.0–100.0)
MAP + UtAPI + PIGF	0.951 (0.919–0.983)	54.6 (27.3–81.8)	81.8 (54.5–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	100.0 (100.0–100.0)
MAP + UtAPI + PIGF + PAPP-A	0.945 (0.912–0.979)	54.6 (27.3–81.8)	81.8 (54.6–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	100.0 (100.0–100.0)

Note: Comparisons between areas under the curve (AUCs) were performed by two-tailed *P* values.

Abbreviations: CI, confidence interval; DR, detection rate; FMF, Fetal Medicine Foundation; FPR, false-positive rate; MAP, mean arterial pressure; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PE, pre-eclampsia; PIGF, placental growth factor; UtAPI, mean uterine artery pulsatility index.

TABLE 4 DR and AUC for prediction of preterm PE by the Gaussian and the FMF algorithms

PE < 37 ± 0 weeks (n = 30)							
Gaussian algorithm							
A priori risk +	AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)
MAP	0.737 (0.648–0.827)	0.2667 (13.3–43.3)	36.7 (20.0–53.3)	50.0 (33.3–66.7)	53.3 (33.3–70.0)	56.7 (40.0–73.3)	63.3 (46.7–80.0)
MAP + PIGF	0.802 (0.722–0.881)	26.7 (13.3–43.3)	46.7 (30.0–63.3)	60.0 (43.3–76.6)	66.7 (50.0–82.2)	73.3 (53.3–86.7)	76.7 (60.0–90.0)
MAP + UtAPI	0.782 (0.692–0.872)	36.7 (20.0–53.3)	40.0 (23.3–56.7)	46.7 (30.0–63.3)	56.7 (36.7–76.7)	76.7 (60.0–90.0)	80.0 (63.3–93.3)
MAP + PAPP-A	0.773 (0.687–0.859)	33.3 (20.0–50.0)	43.3 (26.7–63.3)	53.3 (33.3–70.0)	63.3 (46.7–80.0)	63.3 (46.7–80.0)	63.3 (46.7–80.0)
MAP + UtAPI + PAPP-A	0.797 (0.708–0.886)	36.7 (20.0–53.3)	43.3 (26.7–60.0)	53.3 (36.7–73.3)	70.0 (53.3–83.4)	76.7 (56.7–90.0)	83.3 (70.0–96.7)
MAP + UtAPI + PIGF	0.798 (0.704–0.893)	36.7 (20.0–56.7)	46.7 (30.0–66.7)	56.7 (40.0–73.3)	80.0 (63.3–93.3)	80.0 (63.3–93.3)	80.0 (63.3–93.3)
MAP + UtAPI + PIGF + PAPP-A	0.782 (0.683–0.882)	33.3 (16.7–50.0)	46.7 (30.0–66.7)	63.3 (46.7–80.0)	76.7 (60.0–90.0)	76.7 (60.0–90.0)	76.7 (60.0–90.0)

Note: Comparisons between areas under the curve (AUCs) were performed by two-tailed *P* values.

Abbreviations: CI, confidence interval; DR, detection rate; FMF, Fetal Medicine Foundation; FPR, false-positive rate; MAP, mean arterial pressure; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PE, pre-eclampsia; PIGF, placental growth factor; UtAPI, mean uterine artery pulsatility index.

calculate early-onset PE probability scores. For the FMF algorithm, the risk calculation tool provided in the FMF website was used.¹⁹

Besides the a priori risks, the four markers (PAPP-A, PIGF, MAP, and UtAPI) can be incorporated alone or in combination of two, three, or four for risk calculation, depending on the markers available in the

clinical practice. Therefore, there are 15 possible marker combinations. Nevertheless, only the seven most clinically relevant have been investigated in this study (MAP alone, MAP + PIGF, MAP + UtAPI, MAP + PAPP-A, MAP + UtAPI + PAPP-A, MAP + UtAPI + PIGF, and MAP + UtAPI + PIGF + PAPP-A).

FMF algorithm							
AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)	P value
0.758 (0.621–0.895)	27.3 (0.0–54.6)	27.3 (0.0–54.6)	27.3 (9.09–63.6)	54.6 (27.3–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	72.7 (45.5–100.0)	0.0214
0.858 (0.768–0.947)	45.5 (18.2–72.7)	45.5 (18.2–72.7)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	0.0112
0.868 (0.775–0.961)	45.5 (18.2–72.7)	54.6 (27.3–81.8)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	0.1059
0.771 (0.631–0.911)	27.3 (0.0–54.6)	27.3 (0.0–54.6)	54.6 (27.3–81.8)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–95.6)	72.7 (45.5–95.6)	0.0022
0.870 (0.768–0.972)	45.5 (18.2–72.3)	54.6 (27.3–81.8)	72.7 (45.5–90.9)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	81.8 (54.6–100.0)	0.1374
0.923 (0.864–0.982)	63.6 (36.4–90.9)	72.7 (45.5–100.0)	72.7 (45.5–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	0.1325
0.945 (0.908–0.982)	54.6 (27.3–81.8)	90.9 (54.6–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	90.9 (72.7–100.0)	100 (100–100)	100 (100–100)	0.9651

FMF algorithm							
AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)	P value
0.727 (0.637–0.817)	26.7 (10.0–43.3)	26.7 (13.3–46.7)	36.7 (20.0–53.3)	50.0 (33.3–70.0)	60.0 (43.3–76.7)	60.0 (43.3–80.0)	0.3884
0.790 (0.712–0.868)	36.7 (20.0–53.3)	40.0 (23.3–60.0)	53.3 (33.3–70.0)	60.0 (43.3–76.7)	66.7 (50.0–83.3)	66.7 (50.0–83.3)	0.4292
0.786 (0.701–0.871)	30.0 (13.3–50.0)	43.3 (26.7–63.3)	46.7 (30.0–63.3)	63.3 (46.7–80.0)	70.0 (53.3–86.7)	73.3 (56.7–86.7)	0.8590
0.747 (0.658–0.836)	23.3 (10.0–40.0)	36.7 (20.0–53.3)	50.0 (33.3–66.7)	53.3 (36.7–70.0)	60.0 (40.0–76.7)	63.3 (43.3–80.0)	0.0955
0.800 (0.714–0.887)	36.7 (16.7–53.3)	50.0 (33.3–66.7)	56.7 (40.0–73.3)	70.0 (50.0–86.7)	76.7 (60.0–90.0)	76.7 (60.0–90.0)	0.8846
0.818 (0.739–0.897)	36.7 (20.0–53.3)	50.0 (30.0–66.7)	56.7 (40.0–73.3)	66.7 (50.0–83.3)	80.0 (63.3–93.3)	80.0 (66.7–93.3)	0.4780
0.818 (0.728–0.907)	36.7 (20.0–56.7)	63.4 (43.3–80.0)	70.0 (53.3–86.7)	73.3 (53.3–86.7)	76.7 (60.0–90.0)	76.7 (60.0–93.3)	0.3467

2.1 | Statistical Analysis

The statistical software RStudio Team (version 1.2.5033 [2019], RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc.) was used for statistical analysis. Categorical data were reported as frequency

and percentage, and comparisons between groups were performed by chi-square or Fisher tests, as appropriate. Continuous variables were reported as the median and interquartile range, and the Mann–Whitney *U* test was used to assess differences between groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated and detection rates (DRs) at fixed 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, and 30%

TABLE 5 DR and AUC for prediction of early-onset SGA by the Gaussian and the FMF algorithms

SGA < 32 ± 0 weeks (n = 8)							
Gaussian algorithm							
A priori risk +	AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)
MAP	0.700 (0.546–0.854)	12.5 (0.0–37.5)	12.5 (0.0–37.5)	37.5 (0.0–75.0)	37.5 (12.5–75.0)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–87.8)
MAP+PIGF	0.840 (0.710–0.970)	25.0 (0.0–62.5)	37.5 (12.5–75.0)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (37.5–100.0)	87.5 (62.5–100)	87.5 (62.5–100)
MAP+UtAPI	0.740 (0.564–0.916)	25.0 (0.0–62.5)	37.5 (12.5–75.0)	37.5 (12.5–75.0)	50.0 (12.5–87.5)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–100)
MAP+PAPP-A	0.743 (0.581–0.905)	12.5 (0.0–37.5)	37.5 (1.6–75.0)	37.5 (12.5–75.0)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–100)	62.5 (25.0–100)
MAP + UtAPI + PAPP-A	0.757 (0.589–0.925)	25.0 (0.0–62.5)	37.5 (0.0–75.0)	50.0 (12.5–87.5)	50.0 (12.5–87.5)	50.0 (12.5–87.5)	75.0 (49.7–100.0)
MAP + UtAPI + PIGF	0.811 (0.641–0.982)	37.5 (12.5–75.0)	62.5 (25.5–87.5)	75.0 (50.0–100.0)	75.0 (50.0–100.0)	75.0 (50.0–100.0)	75.0 (50.0–100.0)
MAP + UtAPI + PIGF + PAPP-A	0.806 (0.635–0.978)	37.5 (12.5–75.0)	62.5 (25.5–87.5)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (37.5–100.0)

Note: Comparisons between areas under the curve (AUCs) were performed by two-tailed *P* values.

Abbreviations: CI, confidence interval; DR, detection rate; FMF, Fetal Medicine Foundation; FPR, false-positive rate; MAP, mean arterial pressure; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PIGF, placental growth factor; SGA, small for gestational age; UtAPI, mean uterine artery pulsatility index.

TABLE 6 DR and AUC for prediction of preterm SGA by the Gaussian and the FMF algorithms

SGA < 37 ± 0 weeks (n = 44)							
Gaussian algorithm							
A priori risk +	AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)
MAP	0.546 (0.459–0.632)	9.1 (0.7–18.2)	18.2 (6.8–29.6)	22.7 (11.4–36.4)	22.7 (11.4–36.4)	29.6 (15.9–43.2)	36.4 (22.7–50.0)
MAP+PIGF	0.630 (0.540–0.719)	9.1 (2.3–20.5)	20.5 (9.1–31.9)	38.2 (22.7–52.3)	43.2 (29.6–56.8)	45.5 (31.8–61.4)	52.3 (38.6–65.9)
MAP+UtAPI	0.653 (0.57–0.737)	15.9 (6.8–27.3)	25.0 (13.6–36.7)	29.6 (18.2–45.5)	36.4 (22.7–52.3)	52.3 (36.4–65.9)	54.6 (40.9–70.5)
MAP+PAPP-A	0.592 (0.505–0.678)	7.9 (2.3–18.2)	22.7 (11.4–34.1)	25.0 (13.6–38.6)	34.1 (22.5–50.0)	38.6 (25.0–52.3)	40.9 (27.3–56.8)
MAP + UtAPI + PAPP-A	0.670 (0.587–0.752)	15.9 (6.8–27.3)	20.5 (9.1–34.1)	29.5 (15.9–43.2)	43.2 (29.6–61.4)	52.3 (36.4–65.9)	61.4 (47.7–75.0)
MAP + UtAPI + PIGF	0.697 (0.612–0.782)	20.5 (9.1–34.0)	29.5 (15.9–43.2)	45.5 (31.8–59.1)	54.6 (38.6–68.2)	59.1 (43.2–72.7)	63.6 (47.7–77.3)
MAP + UtAPI + PIGF + PAPP-A	0.684 (0.598–0.769)	18.2 (6.8–29.6)	29.5 (15.9–43.2)	43.2 (27.3–59.1)	52.3 (36.4–65.9)	54.6 (38.6–70.5)	61.4 (47.7–75.0)

Note: Comparisons between areas under the curve (AUCs) were performed by two-tailed *P* values.

Abbreviations: CI, confidence interval; DR, detection rate; FMF, Fetal Medicine Foundation; FPR, false-positive rate; MAP, mean arterial pressure; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PIGF, placental growth factor; SGA, small for gestational age; UtAPI, mean uterine artery pulsatility index.

FPRs were calculated for both algorithms. The predictive accuracies of both algorithms were compared for a fixed FPR of 10% as well as for the resulting areas under the curve (AUC), which were compared

by the Delong test.²⁰ Bonferroni correction was used in all tests when multiple comparisons were assessed. Statistical significance was set at *P* < 0.05.

FMF algorithm							
AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)	P value
0.722 (0.604–0.841)	12.5 (0.0–37.5)	12.5 (0.0–37.5)	12.5 (0.0–37.5)	37.5 (12.5–75.0)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–87.8)	0.4854
0.865 (0.784–0.945)	37.5 (0.0–75.0)	37.5 (12.5–75.0)	50.0 (12.5–87.5)	87.5 (50.0–100.0)	87.5 (62.5–100)	87.5 (62.5–100)	0.4625
0.777 (0.655–0.898)	25.0 (0.0–62.5)	25.0 (0.0–62.5)	37.5 (12.5–75.0)	50.0 (12.5–87.5)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–87.8)	0.4147
0.746 (0.619–0.873)	12.5 (0.0–37.5)	12.5 (0.0–37.5)	37.5 (12.2–75.0)	50.0 (12.5–87.5)	62.5 (25.0–87.8)	62.5 (25.0–87.8)	0.9418
0.795 (0.663–0.926)	25.0 (0.0–62.5)	37.5 (0.0–75.5)	50.0 (12.5–87.5)	62.5 (25.0–87.5)	62.5 (25.0–87.5)	75.0 (37.5–100)	0.4514
0.875 (0.774–0.976)	62.5 (25.0–87.5)	62.5 (25.0–87.5)	62.5 (25.0–87.5)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (37.5–100.0)	87.5 (50.0–100.0)	0.1289
0.906 (0.834–0.978)	50.0 (12.5–87.5)	75.0 (37.5–100.0)	75.0 (50.0–100.0)	75.0 (50.0–100.0)	87.5 (62.5–100.0)	100 (100–100)	0.0582

FMF algorithm							
AUC (95% CI)	DR at 5% FPR (95% CI)	DR at 10% FPR (95% CI)	DR at 15% FPR (95% CI)	DR at 20% FPR (95% CI)	DR at 25% FPR (95% CI)	DR at 30% FPR (95% CI)	P value
0.563 (0.477–0.649)	9.1 (2.3–18.2)	13.6 (4.5–25.0)	18.2 (9.1–29.6)	27.3 (15.9–40.9)	34.1 (20.5–47.7)	36.4 (22.7–52.3)	0.4230
0.651 (0.562–0.739)	13.6 (4.5–25.0)	22.7 (11.4–36.4)	36.4 (22.7–52.3)	43.2 (29.6–59.1)	50.0 (36.4–65.9)	54.6 (38.6–68.2)	0.3766
0.634 (0.547–0.722)	13.6 (4.5–25.0)	20.5 (9.1–34.1)	27.3 (15.9–43.2)	38.7 (25.0–54.6)	45.5 (31.8–59.2)	50.0 (36.4–65.9)	0.4437
0.591 (0.504–0.677)	6.8 (0.0–15.9)	11.4 (4.5–22.7)	27.3 (13.6–40.9)	34.1 (20.5–47.7)	36.4 (22.7–50.0)	45.5 (29.6–61.4)	0.9680
0.661 (0.575–0.746)	13.6 (4.3–25.0)	25.0 (11.4–38.6)	34.1 (20.5–47.7)	40.9 (25.0–56.8)	47.7 (34.1–63.4)	56.8 (40.9–70.5)	0.7167
0.689 (0.601–0.776)	18.2 (6.8–31.8)	34.1 (20.5–50.0)	45.5 (31.8–59.2)	47.8 (34.1–63.6)	56.8 (40.9–70.5)	59.1 (43.2–72.7)	0.7524
0.727 (0.645–0.809)	22.7 (11.4–38.6)	40.9 (25.0–56.8)	47.7 (34.1–63.6)	52.3 (36.4–65.9)	63.6 (49.9–79.5)	68.2 (54.6–81.8)	0.1749

3 | RESULTS

Among the 2641 participants, 30 (1.14%) women developed preterm PE, including 11 (0.42%) with early-onset PE. Among the 2483

newborns, 44 (1.77%) were preterm SGA, including 8 (0.32%) with early-onset SGA.

Characteristics of the study population are summarized in [Table 1](#) and [Table 2](#).

For prediction of early-onset and preterm PE, and early-onset and preterm SGA, the Gaussian and FMF algorithms showed a similar predictive performance with all marker combinations, except for early-onset PE prediction with MAP and PAPP-A (Gaussian AUC = 0.833 [95% CI, 0.727–0.939] vs FMF AUC = 0.771 [95% CI, 0.631–0.911]; $P = 0.002$), MAP and PIGF (Gaussian AUC = 0.905 [95% CI, 0.844–0.965] vs FMF AUC = 0.858 [95% CI, 0.768–0.947]; $P = 0.01$), and MAP alone (Gaussian AUC = 0.795 [95% CI, 0.679–0.912] vs FMF AUC = 0.758 [95% CI, 0.621–0.895]; $P = 0.02$), where the FMF algorithm showed a significantly lower AUC [Tables 3–6](#).

For early-onset PE prediction, the Gaussian algorithm showed the greatest AUC when combining maternal history, MAP, UtAPI and PIGF (0.951; 95% CI, 0.919–0.983), followed by the combination of all markers (0.945; 95% CI, 0.912–0.979). The FMF algorithm showed the greatest AUC when combining all markers (0.945; 95% CI, 0.908–0.982).

For preterm PE prediction, the Gaussian algorithm showed the greatest AUC when combining maternal history, MAP and PIGF (0.802; 95% CI, 0.722–0.881), followed by the combination of all markers without PAPP-A (0.798; 95% CI, 0.704–0.893). The FMF algorithm showed the greatest AUC when combining all markers (0.818; 95% CI, 0.728–0.907).

For early-onset SGA prediction, the Gaussian algorithm showed the greatest AUC when combining maternal history, MAP and PIGF (0.840; 95% CI, 0.710–0.970), followed by the combination of all markers without PAPP-A (0.811; 95% CI, 0.641–0.982). The FMF algorithm showed the greatest AUC when combining all markers (0.906; 95% CI, 0.834–0.978).

For preterm SGA prediction, the Gaussian algorithm showed the greatest AUC when combining maternal history, MAP, UtAPI, and PIGF (0.697; 95% CI, 0.612–0.782), followed by the combination of all markers (0.684; 95% CI, 0.598–0.769). The FMF algorithm showed the greatest AUC when combining all markers (0.727; 95% CI, 0.645–0.809).

4 | DISCUSSION

This study shows that the Gaussian and FMF algorithms have similar predictive accuracies for PE and SGA, except for early-onset PE, where the FMF algorithm showed a significantly lower AUC with the combinations of MAP and PAPP-A, MAP and PIGF, and MAP alone. These significant differences could be partly attributed to the different methodology required for MAP assessment in both algorithms. In this study, MAP was measured once in only one arm and after a 5-min rest, while the FMF algorithm was designed with an average of two MAP measurements performed at 1-min intervals in both arms simultaneously after a 5-min rest.²¹ This different methodology for MAP measurements may have affected the accuracy of all combinations including MAP in the FMF algorithm, but especially MAP alone or those combinations that included MAP with one other factor.

The FMF algorithm has been externally validated by several studies in various populations, showing comparable performance to that of the original study. Nevertheless, one study showed that some algorithms could underperform when applied to populations that were different to the population where they were developed.²² In this study, we show that performance of the FMF algorithm in a Spanish population was similar to the performance obtained in the original study, further supporting the external validity of the FMF algorithm. By contrast, the predictive ability of the Gaussian algorithm has not been evaluated in other studies, aside from the original study where it was first validated. It must be noted that the Gaussian algorithm was not developed in our population, but just validated, since this algorithm was constructed using previously published data from a large meta-analysis. This might make this algorithm less likely to be overfitted to our population and, therefore, less likely to underperform when applied to a different population. Since first-trimester PE screening and aspirin prescription has been implemented in most countries across Europe, prospective external validation of the Gaussian algorithm in untreated populations seems unlikely. Therefore, a reasonable indirect approach to assess the predictive performance of the Gaussian algorithm is to compare it with the FMF algorithm, which has been extensively validated in various large populations. Although our results cannot be considered an external validation of the Gaussian algorithm, the similar accuracies of both algorithms suggest that the FMF algorithm is unlikely to outperform the Gaussian algorithm in our population where it is being routinely used in most maternities since 2018. For this reason, we believe that the Gaussian algorithm might be a reasonable alternative to the FMF algorithm for those settings where the latter cannot be applied because of ultrasonographers performing UtAPI both transabdominally and transvaginally or for settings measuring biomarkers for the aneuploidy and PE screenings before 11 weeks. The results of this study are relevant since the Gaussian algorithm is already being implemented in other countries aside from Spain.

Additionally, as seen in previous studies,²³ we confirm that PAPP-A does not increase the predictive accuracy of any of the algorithms when PIGF was being used; however, when PIGF is not available, PAPP-A could increase DR by 5% with some marker combinations. Finally, we observed that a single measurement of MAP could decrease the predictive accuracy of the FMF algorithm; therefore, the appropriate methodology (the average of two measurements in both arms simultaneously) should be performed when using this algorithm.

One of the main strengths of the study includes the prospective enrollment of patients. Furthermore, this study was performed within the context of routine clinical practice and patients were seen by their usual physicians, making the results more reliable and applicable in routine care settings. Moreover, this is the first study assessing the performance of the FMF algorithm exclusively in a Spanish cohort and in a clinical setting where MAP was measured once and only in one arm, showing similar results to those

reported in the original study, for most combinations of markers. Despite a previous study showing that prediction of PE is similar when biomarkers are measured before or after 11 weeks,⁶ the FMF algorithm was designed with biomarkers assessed between 11 ± 0 and 13 ± 6 weeks. In this study, biomarkers were measured before 11 ± 0 weeks in 1675 (63.4%) women. Therefore, another remarkable strength of our work is that it provides evidence of the applicability of the FMF and Gaussian algorithms before and after 11 weeks for predicting PE and SGA.

The main limitation of our study is the low number of cases with early-onset SGA and early-onset PE and the relatively low number of cases with preterm SGA and preterm PE. Additionally, indication for elective delivery of SGA fetuses based on Doppler and cardiotocogram findings may be different when using other fetal growth restriction protocols. However, Doppler and cardiotocogram classification is uniform in Spain, where the Gaussian algorithm is widely used. Another limitation to be noted is that the technique for MAP measurements may potentially reduce the FMF algorithm's performance and could explain its lower AUC versus the Gaussian algorithm for some marker combinations.

5 | CONCLUSIONS

This study shows that the first-trimester Gaussian and FMF algorithms have similar predictive performances for PE and SGA in a Spanish population within a routine care setting. The accuracy of the FMF algorithm in our study was similar to that reported in previous studies, adding evidence to its external validity.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Pablo Garcia-Manau, MD; Manel Mendoza, MD, PhD; and Elena Carreras, MD, PhD, had full access to all of the data in the study and take full responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Pablo Garcia-Manau, MD; Manel Mendoza, MD, PhD; and Elena Carreras, MD, PhD, conceived and designed the study. Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Carlota Rodo, MD, PhD; Pablo Garcia-Manau, MD; María Ángeles Sanchez-Duran, MD, PhD; María Pancorbo, MD; Cristina Forcada, MD; María Teresa Murcia, MD; Ana Perestelo, MD; and Mireia Armengol-Alsina, MD, contributed to literature research. Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Carlota Rodo, MD, PhD; Pablo Garcia-Manau, MD; María Ángeles Sanchez-Duran, MD, PhD; María Pancorbo, MD; Cristina Forcada, MD; María Teresa Murcia, MD; Ana Perestelo, MD; and Mireia Armengol-Alsina, MD, contributed to data collection and confirmation. Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Pablo Garcia-Manau, MD; and Manel Mendoza, MD, PhD, contributed to data analysis. Berta Serrano, MD; Erika Bonacina, MD; Pablo Garcia-Manau, MD; Manel Mendoza, MD, PhD; and Elena Carreras, MD, PhD, contributed to data interpretation. Berta Serrano, MD, Erika Bonacina, MD; and Manel Mendoza, MD, PhD, were in charge of

writing the article draft. All authors made substantial revisions to the article. All authors read and approved the final article.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank María del Mar Jiménez Quesada for English-language correction of the article, all of the physicians who facilitated the recruitment of individuals at the Hospital Universitari Vall d'Hebron, and all of the participants who agreed to take part in this study.

CONFLICTS OF INTEREST

Manel Mendoza, MD, PhD, received lecture fees by Roche diagnostics. The other authors report no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Berta Serrano  <https://orcid.org/0000-0002-1264-9195>

Erika Bonacina  <https://orcid.org/0000-0002-8042-8247>

Carlota Rodo  <https://orcid.org/0000-0001-8801-5677>

Pablo Garcia-Manau  <https://orcid.org/0000-0002-2415-1626>

Mireia Armengol-Alsina  <https://orcid.org/0000-0002-2087-5176>

Manel Mendoza  <https://orcid.org/0000-0002-3030-3833>

Elena Carreras  <https://orcid.org/0000-0003-3471-7248>

REFERENCES

1. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:186–195.
2. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:52–59.
3. Serra B, Mendoza M, Scacciocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:608.e1–608.e18.
4. Mendoza M, Serrano B, Bonacina E, et al. Diagnostic accuracy of the gaussian first-trimester combined screening for pre-eclampsia to predict small-for-gestational-age neonates. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156:322–330.
5. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50:101827.
6. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm preeclampsia at 8–10 weeks compared to 11–13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:84–90.
7. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
8. Lobo GAR, Nowak PM, Panigassi AP, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32:286–292.
9. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks'

- gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:756-760.
10. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:650.e1-650.e16.
 11. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:126.e1-126.e13.
 12. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53:532-539.
 13. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-710.
 14. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:583-586.
 15. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002). *An Pediatr.* 2004;60:406-416.
 16. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48-58.
 17. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72:24-43.
 18. The Fetal Medicine Foundation research tools: calculation of MoMs. <https://fetalmedicine.org/research/mom>. [May 2019].
 19. The Fetal Medicine Foundation research tools: preeclampsia batch risk assessment. <https://fetalmedicine.org/research/peRisk>. [May 2019].
 20. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837-845.
 21. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1-33.
 22. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:279-285.
 23. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: Use of pregnancy-associated plasma protein-a, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:400-407.

How to cite this article: Serrano B, Bonacina E, Rodo C, et al. First-trimester screening for pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the Gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;160:150-160. doi: [10.1002/ijgo.14306](https://doi.org/10.1002/ijgo.14306)

VALIDACIÓN INTERNA

ARTÍCULO 2.

Impacto clínico del algoritmo gaussiano

International Journal of Gynecology and Obstetrics

Factor de impacto (JCR 2021): 4.447 (Q1)

Implementation of routine first-trimester combined screening for preeclampsia based on the Gaussian algorithm: A clinical effectiveness study

Manel Mendoza¹  | Erika Bonacina¹  | Berta Serrano¹  | Marta Ricart²  |
 Lourdes Martin³ | Eva Lopez-Quesada⁴ | Angels Vives⁵ | Anna Maroto⁶  |
 Pablo Garcia-Manau¹  | Clementina De Antonio¹ | Cristina Tusquets¹ |
 Gabriela Moreano² | Mireia Armengol-Alsina¹  | Elena Carreras¹ 

¹Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

³Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

⁴Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, Spain

⁵Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Consorci Sanitari de Terrassa, Universitat Internacional de Catalunya, Terrassa, Spain

⁶Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Universitat de Girona, Girona, Spain

Correspondence

Manel Mendoza, Department of Obstetrics, Maternal Fetal Medicine Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Email: mmendoza@vhebron.net

Abstract

Objective: To evaluate the clinical effectiveness of the routine first-trimester screening for preeclampsia (PE) after being implemented in six Catalan maternities.

Methods: Participants in the reference group were recruited prospectively between October 2015 and September 2017. Participants in the study group were recruited retrospectively between November 2018 and May 2019, after implementing the screening program. PE risk was assessed between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation using the Gaussian algorithm combining maternal characteristics, mean arterial blood pressure, uterine artery pulsatility index, and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A. Women with a risk $\geq 1/137$ were prescribed daily salicylic acid (150 mg) until 36 weeks of gestation.

Results: Preterm PE occurred in 30 of 2641 participants (1.14%) in the reference group, as compared with 18 of 2848 participants (0.63%) in the study group (OR: 0.55; 95% CI, 0.31–0.99; $P = 0.045$). In the reference group, 37 participants (1.40%) were admitted to ICU, as compared with 23 participants (0.81%) in the study group (OR: 0.57; 95% CI, 0.34–0.96; $P = 0.035$).

Conclusion: The routine first-trimester PE screening can be implemented in a public healthcare setting, leading to a significant reduction in the incidence of preterm PE and of maternal ICU admission.

KEYWORDS

early-onset, first trimester, preeclampsia, preeclampsia, screening, uterine artery Doppler

1 | INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) occurs in approximately 2–8% of pregnancies¹ and is the leading cause of maternal admission to intensive care units (ICU),² causing approximately 15% of all pregnancy-related deaths³ in high-income countries. In 2017, the ASPRE trial showed that daily administration of salicylic acid (ASA) at a dose of 150 mg to pregnant women identified as being at a high risk of PE at the first-trimester combined PE screening reduced the incidence of preterm PE by 62%. ASA might also reduce the incidence of early-onset PE, which requires delivery before 34 weeks of gestation, by 82%, and delivery of small for gestational age fetuses before 32 weeks and before 37 weeks by 40% and 20%, respectively.^{4–6} In recent years, several algorithms constructed with a combination of maternal history, biochemical markers and biophysical markers, have shown an ability to effectively identify in the first trimester pregnancies at a higher risk of early-onset PE and preterm PE.^{6–8} Since 2018, in Catalonia (Spain), the combined first-trimester screening for PE, which includes all markers except placental growth factor (PlGF), is recommended by the antenatal care guidelines of the Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT).⁹ Therefore, since November 2018, most public hospitals have implemented a routine first-trimester PE screening combining maternal medical history, maternal characteristics, mean uterine artery pulsatility index (UtAPI), mean arterial blood pressure (MAP), and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). In most Catalan maternities, the routine first-trimester screening for PE is based on the Gaussian algorithm, which allows measurement of biomarkers between 8 + 0 and 13 + 6 weeks, and the assessment of UtAPI transabdominally and transvaginally.⁸ When these markers were included, the algorithm showed a detection rate of 72.7% for early-onset PE at a false positive rate of 12.7% with a cutoff of 1/137.¹⁰ The algorithm also identified 62.5% of early (<32 weeks) small for gestational age (SGA) and 27.3% of preterm (<37 weeks) SGA newborns, at a false positive rate of 10%.¹¹ Despite these promising results, it must be noted that the Gaussian algorithm was designed and tested in a single cohort and in a research context; thus, the real-world benefits of this algorithm in routine first-trimester PE screening, and subsequent ASA use in those pregnancies identified as being at high risk of PE, remain unknown. Therefore, the primary aim of this study was to evaluate the clinical impact of having implemented a routine first-trimester PE screening based on the Gaussian algorithm in six public Catalan maternities.

2 | MATERIALS AND METHODS

In this cohort study, participants of the study group were recruited from six maternity hospitals across Catalonia between November 2018 and May 2019 and participants of the reference group were prospectively recruited at Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain) between October 2015 and September 2017.^{8,11}

In the reference group, participants were obtained from a secondary analysis set pertaining to the population participating in

the study for the development of the Gaussian algorithm to predict early-onset PE at the first trimester of pregnancy; a total of 3777 unselected singleton pregnant women were invited to participate. Of those, 2946 women agreed to participate and provided their informed consent; 305 (10.4%) of those who agreed to participate were excluded for the following reasons: missing outcome data ($n = 86$), major fetal defects or chromosomopathies ($n = 13$), miscarriage or fetal death before 24 weeks ($n = 15$), and insufficient remaining blood sample to measure biomarkers ($n = 191$). None of the remaining 2641 participants received ASA at any time during their pregnancy. Birthweight data was not available in 158 participants of the reference group; therefore, comparisons between groups based on birthweight percentiles were made with 2483 participants from the reference group.¹¹

Participants in the study group were analyzed retrospectively and consisted of all women who attended their routine first-trimester ultrasound scan in the six participating maternity hospitals. In the study group, 3029 unselected singleton pregnant women had attended their routine first-trimester ultrasound scan during the study period and PE risk had been calculated for all of them. Nevertheless, 181 were excluded for the following reasons: missing outcome data ($n = 136$), major fetal defects or chromosomopathies ($n = 12$), and miscarriage or fetal death before 24 weeks ($n = 33$). The remaining 2848 participants in the study group were included in the analysis. Birthweight data were not available in 107 cases; therefore, comparisons between groups based on birthweight percentiles were made with 2741 participants from the study group. See a summary in the flow chart in Figure 1.

Gestational age was confirmed by fetal crown-rump length measurements in all participants at the first-trimester scan.¹² In the reference group, all markers were recorded prospectively. In the study group, demographic characteristics, obstetric history, maternal history, biophysical markers, and biochemical markers were obtained from medical records. UtAPI (measured transabdominally or transvaginally)^{13,14} and MAP were assessed at the first-trimester scan in all participants of this study between 11 + 0 and 13 + 6 weeks. Serum PAPP-A was measured in maternal blood samples between 8 + 0 and 13 + 6 weeks. Maternal serum PAPP-A levels (mU/L) were determined by immunoassay using the fully-automated Elecsys cobas analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland). PAPP-A, MAP and UtAPI values were then transformed to multiples of median (MoM) to be used in the PE risk assessment.⁸ Median values of these markers were obtained from a previous study.⁸ PE risk was calculated using the Gaussian algorithm,⁸ which combines maternal characteristics, maternal history, MAP, UtAPI and PAPP-A. The prenatal screening software SsdwLab6 (SBP Soft 2007 S.L.; Girona, Spain), which was being used for chromosomopathy screening in all participating sites, was also used for PE risk assessment. Women with a risk of at least 1/137 were considered to be at a high risk of PE and were offered daily ASA at a dose of 150 mg (Tromalyt; Mylan Pharmaceuticals, S.L., Madrid, Spain) taken at night from the first-trimester scan until 36 weeks.¹⁰ Treatment compliance was checked at every appointment with the patient and was confirmed by pharmacy dispensing records

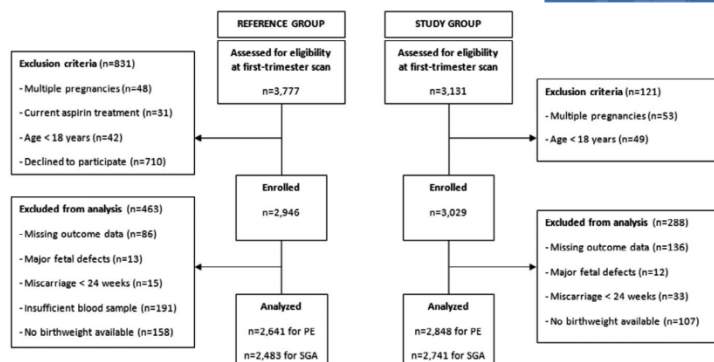


FIGURE 1 Recruitment flowchart

(in Catalonia all drugs are prescribed electronically). The costs of the PE screening were completely covered by the public healthcare system and the costs of ASA prophylaxis were partially or completely subsidized, depending on the individual financial situation.

All public maternities in Catalonia were considered to take part in this study; however, at the time this study was initiated, only six were prepared to offer a routine screening for PE. Before November 2018, none of the participating maternities (except for Vall d'Hebron Hospital) had any experience in performing PE screening. For this reason, the technique to perform the PE screening was standardized among centers before the study began. Measurements recorded in the SsdwLab6 software for PE screening and the screen-positive rate were verified periodically for all maternities (as we already were doing with the chromosomopathy screening). MoMs means and their 95% confidence interval (CI) for PAPP-A, UtAPI and MAP were considered to be accurate when the lower and upper limit of the 95% CI were above 0.9 and below 1.1, respectively.

PE was defined in both groups according to the guidelines of the American College of Obstetrics and Gynecology as follows: systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg after 20 weeks in previously normotensive women accompanied by proteinuria ≥ 300 mg per 24-hour urine collection, spot urine protein/creatinine ratio ≥ 0.3 mg/mg or dipstick urinalysis $\geq 1+$ when a quantitative method was not available. Severe PE was defined as PE featuring at least one of the following signs and symptoms: systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg, cerebral or visual symptoms, elevation of liver enzymes to twice the normal concentrations, platelet count $< 100\,000/\mu\text{L}$, serum creatinine > 1.1 mg/dl, or pulmonary edema.¹⁵ Early-onset PE and preterm PE were defined as PE requiring delivery before 34 weeks and 37 weeks, respectively. The reasons for requiring delivery at any time during pregnancy were pulmonary edema, serum creatinine > 1.1 mg/dl, oliguria (≤ 500 ml in 24 h or < 20 ml/h), persistent hypertension despite appropriate antihypertensive therapy, persistent cerebral or visual disturbances, placental abruption or eclampsia. When PE with severe features was diagnosed, immediate delivery was recommended after 34 weeks. All cases with

early-onset and preterm PE were cross-checked to confirm that fulfilled all diagnostic criteria and that elective delivery before 34 or 37 weeks were justified according to the above criteria. Term PE (≥ 37 WG) was not recorded in this study, as ASA has not been proven to reduce its incidence.⁴

Small-for-gestational-age (SGA) was defined as a birth weight below the 10th percentile according to customized local charts.¹⁶ Neonates were classified as early SGA if delivery occurred before 32 weeks and as preterm SGA if delivery occurred before 37 weeks.¹⁷

Maternal admission to ICU was recorded only where admission was related to PE, such as PE with severe features, eclampsia or maternal hemorrhage due to placental abruption. The criteria for deciding maternal admission to ICU due to PE complications were identical in all participating sites.

Neonatal admission to ICU was not recorded in this study, as this outcome could not be compared between maternities due to the participating sites having different categories of neonatal admission units and different criteria for neonatal admission to ICU or to transitional care units.

All serious adverse events, such as neonatal intracranial hemorrhage, maternal gastrointestinal bleeding, hematemesis, gastric ulceration, asthma exacerbations or anaphylactic reactions, were recorded.

The Rcmdr package in the R software, version 2.3-1, (The R Foundation, Vienna, Austria) was used for statistical analysis. Categorical data were reported as frequency and percentage and comparisons between groups were estimated by the χ^2 or Fisher tests, as appropriate. Continuous variables were reported as the mean and standard deviation or as median and interquartile range, and treatment effect was quantified as the odds ratio (OR) with a 95% CI in the study group. Statistical significance level was set at $P < 0.05$.

The incidence of preterm PE in the Catalan population before implementation of routine first-trimester PE screening was 1.14%.¹⁸ Sample size calculation was based on an expected reduction in the incidence of preterm PE by 62%⁴ (from 1.14% to 0.43%), with a statistical power of 80% and an estimated dropout rate of 5%. Therefore, in order to detect such reduction at a significance level of 5%, 2546 women had to be recruited for each group.

The local Ethics Committee (CEIC-VHIR PR[AMI]147/2021) approved the study protocol. All participants in the reference cohort signed the written informed consent. For the retrospective cohort, written informed consent was waived.

3 | RESULTS

Baseline characteristics in the study and reference groups were significantly different for maternal age, body mass index, PE history, MAP, UtAPI, and PAPP-A (Table 1).

Preterm PE occurred in 30 of 2641 participants (1.14%) in the reference group, as compared with 18 of 2848 participants (0.63%) in the study group (OR in the study group, 0.55; 95% CI, 0.31–0.99; $P = 0.045$). In the reference group, 37 participants (1.40%) were admitted to ICU, as compared with 23 in the study group (0.81%) (OR in the study group, 0.57; 95% CI, 0.34–0.96; $P = 0.038$). Other adverse outcomes, such as incidence of early-onset PE, SGA, placental abruption, stillbirth or spontaneous preterm birth, were not significantly different between both groups (Table 2).

Among the 2848 participants in the study group, a total of 377 (13.2%) were at a high risk of PE; of these, 361 (95.7%) were prescribed ASA at a mean (standard deviation) gestational age of 12.9 (1.7) weeks. The reasons for not having prescribed ASA in these 16 cases were: known ASA intolerance in two (12.5%) cases, women not attending their appointment for ASA prescription in nine (56.3%) cases, the clinician not being aware of the screening result in two (12.5%) cases, and patient refusal to treatment in three (18.7%) cases. None of the 16 untreated women developed early-onset PE or preterm PE. In the 361 treated women, compliance was above 50% in 321 (88.9%) participants and above 90% in 298 (82.5%). Compliance could not be verified in eight women.

The screen positive rate and MoMs (95% CI) obtained at each participating site can be seen in Table 3.

No serious adverse events related to ASA use were observed.

4 | DISCUSSION

In this study, the implementation of a routine first-trimester PE screening, and subsequent administration of daily ASA at a dose of

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

	Reference group (n = 2641)	Study group (n = 2848)	P
Age in years, median (IQR)	32.0 (28.0–36.0)	32.5 (28.3–36.3)	<0.001
BMI in kg/m ² , median (IQR)	23.8 (21.3–27.5)	24.5 (21.7–28.3)	<0.001
Ethnicity			0.340
Others	2569 (97.3)	2758 (96.8)	
Black	72 (2.7)	90 (3.2)	
Smoking status	312 (11.8)	358 (12.6)	0.409
ART with ovarian stimulation	78 (3.0)	89 (3.1)	0.753
Medical history			
Chronic Hypertension	29 (1.1)	28 (1.0)	0.691
Diabetes mellitus	36 (1.4)	27 (1.0)	0.164
Obstetric history			
Nulliparous	1232 (46.6)	1362 (47.8)	0.387
Previous preeclampsia	35 (1.3)	66 (2.3)	0.007
Biophysical variables			
GA at first-trimester ultrasound in weeks, median (IQR)	12.6 (12.1–13.0)	12.6 (12.1–13.0)	0.219
MAP in mm Hg, median (IQR)	84.3 (78.7–0.7)	86.0 (80.3–91.3)	<0.001
MoM MAP, median (IQR)	1.05 (0.97–1.14)	1.07 (1.00–1.16)	<0.001
Mean UtAPI, median (IQR)	1.68 (1.34–2.05)	1.62 (1.30–1.97)	<0.001
MoM UtAPI, median (IQR)	1.03 (0.84–1.26)	1.00 (0.81–1.22)	<0.001
Biochemical variables			
GA for PAPP-A measurement, median (IQR)	10.6 (10.0–11.3)	10.4 (9.9–11.3)	<0.001
PAPP-A in mU/L, median (IQR)	1358.0 (818.8–2369.0)	1253.0 (746.1–2094.5)	<0.001
MoM PAPP-A, median (IQR)	1.05 (0.73–1.50)	1.02 (0.70–1.45)	0.010

Note: Categorical data are reported as frequency and percentage. Continuous data are reported as the median and interquartile range.

Abbreviations: ART, assisted reproductive technique; BMI, body mass index; GA, gestational age; IQR, interquartile range; MAP, mean arterial pressure; MoM, multiples of median; PAAP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

TABLE 2 Adverse pregnancy outcomes of the study population

	Reference group (n = 2483 for SGA, n = 2641 for other outcomes)	Study group (n = 2741 for SGA, n = 2848 for other outcomes)	Odds ratio (95% CI)
Early-onset adverse outcomes			
SGA newborn < 32 weeks	8 (0.32)	9 (0.33)	0.92 (0.36–2.39)
Preeclampsia < 34 weeks	11 (0.42)	5 (0.18)	0.42 (0.15–1.21)
All preterm births < 34 weeks	34 (1.29)	45 (1.58)	1.23 (0.79–1.91)
Adverse outcomes < 37 weeks			
Preeclampsia	30 (1.14)	18 (0.63)	0.55 (0.31–0.99)
All preterm births < 37 weeks	166 (6.29)	177 (6.21)	0.99 (0.81–1.21)
SGA newborn < 37 weeks	44 (1.77)	40 (1.46)	0.82 (0.54–1.26)
Other adverse outcomes			
Stillbirth	10 (0.38)	10 (0.35)	0.93 (0.39–2.22)
Placental abruption	13 (0.49)	10 (0.35)	0.71 (0.31–1.62)
Maternal ICU admission			
ICU admission	37 (1.40)	23 (0.81)	0.57 (0.34–0.96)
Total days in ICU	133	126	0.87 (0.69–1.10)

Note: Data are reported as n (%). CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; SGA, small for gestational age.

150mg until 36 weeks in those women identified as being at a risk of PE, was associated with a significant reduction by 45% in the incidence of preterm PE and a reduction by 43% in the percentage of ICU admissions due to PE-related complications. On the other hand, routine PE screening and the subsequent use of ASA did not show any significant association with the incidence of early-onset PE, SGA, placental abruption, stillbirth and preterm birth.

No previous studies have evaluated the clinical benefits of implementing a routine PE screening based on the Gaussian algorithm. However, two recent studies^{19,20} have evaluated the clinical effectiveness of performing a first-trimester combined screening for PE using the algorithm developed by the Fetal Medicine Foundation,⁶ and the subsequent treatment with daily ASA at a dose of 150mg in those women identified as being at a high risk of PE. The study by Lourenço et al. assessed PE risk in a cohort of 1297 women using a combination of maternal characteristics, MAP, UtAPI, PAPP-A, and PIGF. In that study, only 3.9% of participants were identified as being at a high risk of PE, and 96% of them showed good treatment compliance. PE incidence in that group was compared to PE incidence in a cohort of 3747 women who attended the same site before implementation of routine PE screening. This comparison showed a significant reduction in the incidence of early-onset PE by 68% after implementing routine PE screening. In our study, the incidence of early-onset PE was lower in the study group than in the reference group (0.18% and 0.42%, respectively); nevertheless, this positive trend was not statistically significant (OR in the study group, 0.42; 95% CI, 0.15–1.21; $P = 0.098$). This was probably due to the fact that the sample size was insufficient, as calculation did not take into account the outcome of early-onset PE. The study by Guy, et al. assessed PE risk in a cohort of 4841 women using a combination of maternal history, maternal characteristics, MAP, UtAPI, and PAPP-A. In that study, 8.2% of participants were identified as being

at a high risk of PE after screening, with 99% of them showing good treatment compliance. This PE incidence was compared to that of a cohort of 7720 women screened for PE according to the National Institute for Health and Care Excellence guidance.²¹ Women at a high risk of PE in this cohort were prescribed 75 mg of daily ASA. That study showed a moderate significant reduction by 22.6% in the overall PE incidence; however, no significant reduction was observed for preterm PE or early-onset PE incidence, probably due to the fact that controls were already following treatment with ASA, as per the National Institute for Health and Care Excellence guidelines. Nevertheless, interrupted time series analysis showed that the Fetal Medicine Foundation screening program resulted in a significant 21-month relative effect reduction of 80% for preterm PE and 89% for early-onset PE.

In line with those two previous studies, treatment compliance was very high when using the combined screening. In our study, treatment compliance was above 90% for more than 80% of the treated women.

The overall screen positive rate was of 13.2%, which was the expected percentage in our population using the cutoff of 1/137. The screen positive rate was similar in all participating sites. Regarding MoM values, MAP and PAPP-A were overestimated in three and in two maternities, respectively. This could be explained by the fact that a low number of cases were recruited at every site, since all MoMs CI were within normal values when all 2848 women were analyzed as a single cohort.

Our results have important clinical implications, as they show that the routine first-trimester PE screening based on the Gaussian algorithm can be implemented in a public healthcare setting and that it leads to a significant reduction in the incidence of preterm PE and the rate of maternal ICU admission, thereby improving maternal and perinatal outcomes.

TABLE 3 Characteristics of the screening after implementation in six maternities

	Vall d'Hebron	Joan XXIII	Germans Trias i Pujol	Dr Josep Trueta	Consorci Sanitari Terrassa	Mútua Terrassa	Total
Number of screened cases	1233 (43.3)	479 (16.8)	437 (15.3)	233 (8.2)	248 (8.7)	218 (7.7)	2848 (100)
High risk of preeclampsia	180 (14.6)	55 (11.5)	52 (11.9)	32 (13.7)	35 (14.1)	23 (10.6)	377 (13.2)
UtAPI MoM	1.078 (1.052–1.088)	0.949 (0.952–1.006)	1.027 (0.994–1.056)	0.961 (0.920–1.000)	0.993 (0.961–1.026)	0.986 (0.947–1.025)	1.030 (1.018–1.041)
MAP MoM	1.083 (1.076–1.090)	1.076 (1.059–1.091)	1.090 (1.075–1.105)	1.097 (1.083–1.111)	1.133 (1.118–1.148)	1.033 (1.016–1.050)	1.029 (1.017–1.041)
PAPP-A MoM	0.971 (0.934–1.008)	1.090 (1.027–1.153)	1.050 (0.981–1.119)	1.000 (0.920–1.080)	0.998 (0.919–1.077)	1.000 (0.911–1.089)	1.018 (0.993–1.043)

Note: Categorical data are reported as frequency and percentage. Continuous data are reported as the mean and 95% confidence interval.

These values are from all 6 maternities together and they are reported as frequency and percentage in categorical variables and as the mean and 95% confidence interval in continuous variables (bold). Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; MoM, multiples of median; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; UtAPI, uterine artery pulsatility index.

The main strength of this study is that we evaluated the clinical effectiveness of a Gaussian PE screening program by the combination of maternal characteristics, MAP, UtAPI, PAPP-A in a large population of single pregnancies in six public maternities with different degrees of complexity, five of them having no previous experience in combined PE screening before this study. Additionally, the performance of screening in all participating sites was good, which demonstrates that the implementation of a PE screening program is feasible in a public healthcare system. However, we acknowledge some limitations to this study. Firstly, participants in the study group were recruited from six maternities, while participants in the reference group were recruited from a single tertiary hospital. This may have potentially led to groups not being comparable, as participants in the reference group may have been at a higher risk of PE; that being said, when baseline characteristics were compared between both groups, the participants in the study group showed a higher baseline risk of PE, as they had a higher rate of previous PE, higher maternal age, higher body mass index, higher MAP, higher UtAPI, and lower PAPP-A (Table 1). Nevertheless, although these baseline differences were statistically significant, they were still small and probably not clinically meaningful, such that groups are still comparable. Secondly, the fact that the recruitment in the study group was made retrospectively and that it was not simultaneous to the recruitment of the participants in the reference group limits the internal validity of our findings. For this reason, we cannot exclude the possibility that changes in clinical practice, in the characteristics of the population or in other environmental factors may have contributed to the results of this study. Thirdly, this study was not powered enough to assess the effect of routine PE screening and subsequent ASA use in the high-risk group for preventing most secondary outcomes, such as early-onset PE, placental abruption and stillbirth. Fourthly, analyses based on treatment compliance could not be made due to the low number of cases with PE. Finally, criteria for neonatal admission to ICU were different among the participating sites, rendering these findings not comparable between groups.

In conclusion, the routine first-trimester screening for PE based on the Gaussian algorithm combining maternal characteristics, maternal history, biophysical markers, and PAPP-A can be implemented in a public healthcare system and leads to a significant reduction in the incidence of preterm PE and the rate of maternal ICU admission, which might improve maternal and perinatal outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all physicians who facilitated the recruitment of individuals from all participating sites and all participants who agreed to take part in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MM contributed to project development, data analysis, manuscript writing and editing; EB, BS, MR, LM, ELQ, AV, AM, PGM, CDA, CT, GM, MA contributed to data collection, data analysis, manuscript

writing and editing; and EC was supervisor and contributed to project administration and manuscript editing.

CONFLICTS OF INTEREST

Manel Mendoza and Lourdes Martin received lecture fees by Roche diagnostics. The other authors have no conflicts of interest to declare. Roche Diagnostics had no influence on the study design, data collection and analysis or interpretation of results.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

No. Research data are not shared.

ORCID

Manel Mendoza  <https://orcid.org/0000-0002-3030-3833>

Erika Bonacina  <https://orcid.org/0000-0002-8042-8247>

Berta Serrano  <https://orcid.org/0000-0002-1264-9195>

Marta Ricart  <https://orcid.org/0000-0003-0099-6525>

Anna Maroto  <https://orcid.org/0000-0003-3225-9095>

Pablo Garcia-Manau  <https://orcid.org/0000-0002-2415-1626>

Mireia Armengol-Alsina  <https://orcid.org/0000-0002-2087-5176>

Elena Carreras  <https://orcid.org/0000-0003-3471-7248>

REFERENCES

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130-137.
- Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO, So AP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110:936-941.
- McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH. Saving Mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-8: a review. *Br J Anaesth*. 2011;107:127-132.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-622.
- Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:52-59.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:8-15.
- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(203):e1-203.e10.
- Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(608):e1-608.e18.
- Protocol de seguiment de l'embaràs. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). http://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/Embaras-part-i-puerperi/Protocol-de-seguiment-de-l'embaras/ [March 3, 2021].
- Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50:101827.
- Mendoza M, Serrano B, Bonacina E, et al. Diagnostic accuracy of the Gaussian first-trimester combined screening for pre-eclampsia to predict small-for-gestational-age neonates. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;156:322-330. doi:10.1002/ijgo.13673
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *BJOG*. 1975;82:702-710.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:583-586.
- Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:128-132.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122-1131.
- Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002). *An Pediatr*. 2004;60:406-416.
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:99-105.
- Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm preeclampsia at 8-10 weeks compared to 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:84-90.
- Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG*. 2021;128:149-156.
- Lourenço I, Gomes H, Ribeiro J, Caeiro F, Rocha P, Francisco C. Screening for preeclampsia in the first trimester and aspirin prophylaxis: our first year. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42:390-396.
- NICE Guidance. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/recommendations/> [July 7, 2021].

How to cite this article: Mendoza M, Bonacina E, Serrano B, et al. Implementation of routine first-trimester combined screening for preeclampsia based on the Gaussian algorithm: A clinical effectiveness study. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;00:1-7. doi: [10.1002/ijgo.14192](https://doi.org/10.1002/ijgo.14192)

SUSPENSIÓN AAS

ARTÍCULO 3.

**Suspensión AAS en pacientes con factores
angiogénicos normales**

JAMA-Journal of the American Medical Association

Factor de impacto (JCR 2021): 157.375 (D1)

Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preeclampsia

A Randomized Clinical Trial

Manel Mendoza, PhD; Erika Bonacina, MD; Pablo García-Manau, MD; Monica López, MD; Sara Caamiña, MD; Àngels Vives, PhD; Eva Lopez-Quesada, PhD; Marta Ricart, MD; Anna Maroto, PhD; Laura de Mingo, MD; Elena Pintado, MD; Roser Ferrer-Costa, PhD; Lourdes Martín, MD; Alicia Rodríguez-Zurita, MD; Esperanza García, MD; Mar Pallarols, MD; Laia Vidal-Sagnier, MD; Mireia Teixidor, MD; Carmen Orizales-Lago, MD; Adela Pérez-Gómez, MD; Vanesa Ocaña, MD; Linda Puerto, MD; Pilar Millán, MD; Mercè Alsius, MD; Sonia Díaz, MD; Nerea Maiz, PhD; Elena Carreras, PhD; Anna Suy, PhD

IMPORTANCE Aspirin reduces the incidence of preterm preeclampsia by 62% in pregnant individuals at high risk of preeclampsia. However, aspirin might be associated with an increased risk of peripartum bleeding, which could be mitigated by discontinuing aspirin before term (37 weeks of gestation) and by an accurate selection of individuals at high risk of preeclampsia in the first trimester of pregnancy.

OBJECTIVE To determine whether aspirin discontinuation in pregnant individuals with normal soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor (sFlt-1:PlGF) ratio between 24 and 28 weeks of gestation was noninferior to aspirin continuation to prevent preterm preeclampsia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Multicenter, open-label, randomized, phase 3, noninferiority trial conducted in 9 maternity hospitals across Spain. Pregnant individuals (n = 968) at high risk of preeclampsia during the first-trimester screening and an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less at 24 to 28 weeks of gestation were recruited between August 20, 2019, and September 15, 2021; of those, 936 were analyzed (intervention: n = 473; control: n = 463). Follow-up was until delivery for all participants.

INTERVENTIONS Enrolled patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to aspirin discontinuation (intervention group) or aspirin continuation until 36 weeks of gestation (control group).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Noninferiority was met if the higher 95% CI for the difference in preterm preeclampsia incidences between groups was less than 1.9%.

RESULTS Among the 936 participants, the mean (SD) age was 32.4 (5.8) years; 3.4% were Black and 93% were White. The incidence of preterm preeclampsia was 1.48% (7/473) in the intervention group and 1.73% (8/463) in the control group (absolute difference, −0.25% [95% CI, −1.86% to 1.36%]), indicating noninferiority.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks of gestation was noninferior to aspirin continuation for preventing preterm preeclampsia in pregnant individuals at high risk of preeclampsia and a normal sFlt-1:PlGF ratio.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT03741179](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03741179) and ClinicalTrialsRegister.eu Identifier: [2018-000811-26](https://clinicaltrialsregister.eu/ct2/show/study/2018-000811-26)

JAMA. 2023;329(7):542-550. doi:[10.1001/jama.2023.0691](https://doi.org/10.1001/jama.2023.0691)

- [+ Visual Abstract](#)
- [← Editorial page 539](#)
- [+ Supplemental content](#)

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Manel Mendoza, PhD, Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain (manel.mendoza@vallhebron.cat).

jama.com

© 2023 American Medical Association. All rights reserved.

Preeclampsia is a serious multisystem disorder that complicates 2% to 4% of pregnancies and is responsible for more than 70 000 maternal deaths and 500 000 fetal deaths worldwide every year.^{1,2} It is typically characterized by the development of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation^{3,4} and can be classified according to gestational age at delivery as early-onset preeclampsia (with delivery at <34 weeks of gestation), preterm preeclampsia (with delivery at <37 weeks of gestation), and term preeclampsia (with delivery at ≥37 weeks of gestation).^{4,5} Complications associated with preeclampsia include preterm birth, fetal growth restriction, placental abruption, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome, seizures (eclampsia), and other end organ damage (acute kidney injury, stroke, myocardial infarction, pulmonary edema, retinal detachment, and hepatic dysfunction), especially with onset at earlier gestational ages.⁴

Aspirin has been proven to reduce the incidence of preterm preeclampsia by 62%.⁶ Although the exact etiology of preeclampsia is unknown, aspirin inactivates the cyclooxygenase-1 enzyme, suppressing the production of prostaglandins and thromboxane. This results in an inhibition of the oxidative stress and inflammation and platelet aggregation, as well as promotes trophoblast invasion, spiral arteries remodeling, and development of chorionic villi, a phenomenon that mainly occurs during the first trimester of pregnancy and is completed by 20 weeks of gestation.⁷⁻¹⁰ This may explain why prevention of preeclampsia with aspirin is most effective when aspirin is initiated between 11 weeks 0 days and 16 weeks 6 days of gestation.¹¹

Identification of high-risk cases at 11 to 13 weeks of gestation may be based on multivariable models that combine data on maternal characteristics and medical history with various biophysical and biochemical measurements, and can identify 60% of pregnant individuals who will develop preterm preeclampsia.¹²⁻¹⁵ First-trimester preeclampsia screening (11 to 13 weeks of gestation) allows initiation of aspirin (150 mg per day) before 16 weeks of gestation until 36 weeks of gestation. Aspirin may be associated with an increased risk of peripartum bleeding,^{16,17} which could be mitigated by discontinuing aspirin earlier.

Increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor (sFlt-1:PlGF) ratio due to uteroplacental ischemia is associated with the occurrence of preeclampsia several weeks before its clinical onset.¹⁸ An sFlt-1:PlGF cutoff value of 38 or less has been proven to accurately exclude preeclampsia in pregnant individuals with suspected disease between 24 weeks 0 days to 36 weeks 6 days of gestation.¹⁹ A small nested case-control study conducted with pregnant individuals at high risk of preeclampsia showed that a normal sFlt-1:PlGF ratio between 26 and 28 weeks of gestation had a 100% negative predictive value for excluding early-onset preeclampsia.²⁰

The Detection of False Positives From First-trimester Preeclampsia Screening at the Second-trimester of Pregnancy (StopPRE) Trial was designed to test the hypothesis that discontinuing aspirin in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia in the first trimester and with an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less between 24 weeks 0 days and 27 weeks 6 days of

Key Points

Question Among individuals taking aspirin to prevent preterm preeclampsia, can aspirin be discontinued at 24 to 28 weeks of gestation when the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor (sFlt-1:PlGF) ratio is normal?

Findings In this randomized trial, incidence of preterm preeclampsia was 1.48% in the intervention group and 1.73% in the control group (absolute difference, −0.25%), indicating noninferiority.

Meaning Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks of gestation is noninferior to aspirin continuation for preventing preterm preeclampsia in individuals at high risk of preeclampsia and a normal sFlt-1:PlGF ratio.

gestation is noninferior to prevent preterm preeclampsia as compared with a control group treated with aspirin until 36 weeks of gestation.

Methods

Study Design and Participants

This multicenter, open-label, randomized, phase 3, noninferiority trial was conducted at 9 maternity hospitals across Spain. Inclusion criteria at randomization were as follows: maternal age of 18 years or older, singleton pregnancy, alive fetus, gestational age between 24 and 28 weeks (24 weeks 0 days to 27 weeks 6 days) of gestation, high risk of preterm preeclampsia (≥1/170) in the first-trimester screening (11 to 13 weeks of gestation) according to the screening algorithm,²¹ aspirin treatment with a dose of 150 mg per day initiated at 16 weeks 6 days of gestation or less until randomization with an adherence of at least 50%,²² and an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less between 24 and 28 weeks of gestation. Race and ethnicity were self-reported by participants from predefined categories; these data were collected because Black and South Asian pregnant individuals have a higher risk of preeclampsia. Exclusion criteria are listed in [Supplement 1](#).

The trial protocol ([Supplement 1](#)) was approved by the institutional review board at each trial center (EudraCT: 2018-000811-26) and by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS). Participants provided written consent.

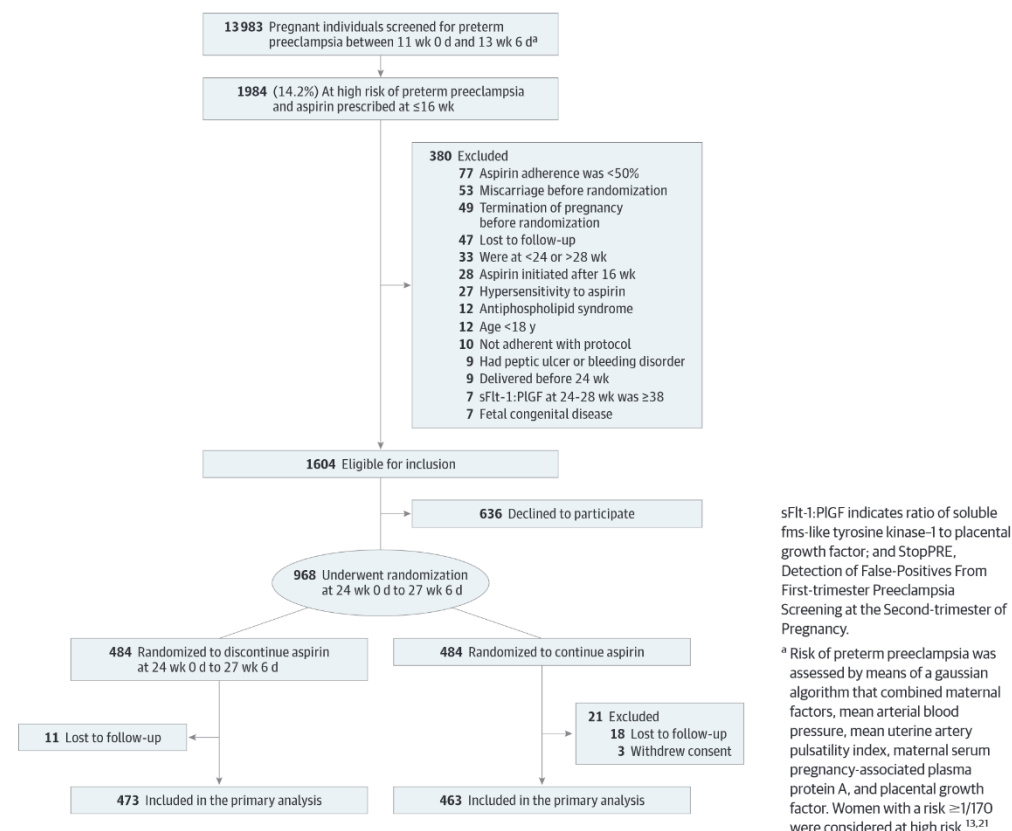
Randomization and Masking

Between 24 and 28 weeks of gestation, participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to either continue aspirin treatment (control group) or discontinue aspirin treatment (intervention group) ([Figure 1](#)), with the use of REDCap (Research Electronic Data Capture) electronic data capture tools hosted at Vall d'Hebron Institut de Recerca.²³ REDCap is a secured, web-based software platform for building and managing online databases.

Procedures

Gestational age was confirmed by fetal crown-rump length measurements.²⁴ All pregnant individuals who had a prenatal visit between 11 weeks 0 days of gestation and 13 weeks

Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up in the StopPRE Trial



6 days of gestation were routinely screened for preterm preeclampsia.¹³ The risk of preterm preeclampsia was assessed by means of a gaussian algorithm that combined maternal factors (age, body mass index, race and ethnicity, parity, and history of chronic hypertension, diabetes, and preeclampsia in a previous pregnancy), mean arterial blood pressure, mean uterine artery pulsatility index,^{25,26} maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, and placental growth factor.^{11,24} All participants with singleton pregnancies who were at high risk of preterm preeclampsia ($\geq 1/170$) were treated with aspirin, 150 mg per day, from the time of risk assessment until randomization.

Eligibility for aspirin discontinuation was restricted to those participants at high risk of preterm preeclampsia in the first trimester and an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less between 24 and 28 weeks of gestation. In pregnant individuals assigned to the intervention group, aspirin was discontinued following randomization. In both groups, participants had visits every 4 weeks between randomization and 36 weeks of gestation and weekly after 37 weeks of gestation until delivery. In the 3 visits before 37 weeks of gestation, treatment adherence was veri-

fied by patient self-report and tablet count, and fetal growth and Doppler were assessed by ultrasound. Cardiotocography for fetal assessment was performed in all visits at 37 weeks of gestation or more (eFigure 1 in Supplement 2).

Outcomes

The primary outcome measure was delivery due to preeclampsia before 37 weeks of gestation (preterm preeclampsia). Preeclampsia was defined as new onset of high blood pressure (systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg) or worsening of previous high blood pressure, in addition to new-onset proteinuria (protein to creatinine ratio >300) or worsening of previous proteinuria, or at least 1 of the following signs and symptoms: cerebral or visual disturbances, elevation of liver enzymes to twice normal concentration, platelet count less than 100 000/ μ L, serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL (to convert to μ mol/L, multiply by 88.4), or pulmonary edema.⁴

Secondary outcomes included preeclampsia before 34 weeks of gestation, preeclampsia at or after 37 weeks of gestation, and the presence of any other adverse pregnancy

outcome such as gestational hypertension, small for gestational age (birth weight below the 10th percentile),²⁷ very low birth weight (below the third percentile),²⁷ stillbirth, placental abruption, spontaneous delivery without preeclampsia, neonatal intraventricular hemorrhage of grade II or more, maternal intracranial hemorrhage, postpartum hemorrhage, minor antepartum bleeding complications (nose and/or gum bleeding), major antepartum bleeding complications (hemoptysis, digestive and/or vaginal bleeding), neonatal sepsis, neonatal anemia, necrotizing enterocolitis, ventilation or intubation, and neonatal death. Additional secondary outcomes are shown in eTable 1 in [Supplement 2](#).

Statistical Analysis

The primary objective was to determine whether the incidence of preterm preeclampsia in patients with an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less was not higher after discontinuing aspirin treatment as compared with a control group treated until 36 weeks of gestation. The sample size was calculated assuming an expected incidence of preterm preeclampsia of 1.6% in both groups ([Supplement 1](#)). The required sample size was 540 women in each group (a total of 1080 patients) assuming a 2-tailed type I error of 5% and 80% power for a noninferiority margin of 1.9% between both groups (maximum achievable incidence of preterm preeclampsia was set to 3.5%).

The randomization sequence and statistical analysis were done using Stata Statistical Software (Stata Statistical Software: Release 15, StataCorp LLC.). PASS 2008 software (NCSS LLC, <http://www.ncss.com>) was used for sample size estimation.

We performed 1 planned interim analysis when 50% of participants had been randomized. This analysis was performed by an independent statistician blinded for treatment allocation. The need to continue the study was assessed following interim analysis according to the prespecified stopping rules ([Supplement 1](#)).

Results

In June 2021, 560 pregnant individuals met the inclusion criteria for the interim analysis. According to this analysis, the incidence of preterm preeclampsia in the intervention group would not reach the noninferiority threshold of 1.9% with a conditional power of 96.3%, even if the total sample size of 1080 participants was recruited. The conditional power calculated at an interim analysis by simulations is an appropriate tool for defining stopping rules in noninferiority trials.²⁸ In our trial, a conditional power of more than 95% was required to stop the study for futility. Additionally, the incidence of preeclampsia with delivery at any gestational age tended to be greater in the control group (8.2% [23/282] and 13.3% [37/278], respectively; $P = .05$; 3 cases (1.1%) of placental abruption were diagnosed in the control group, while none were diagnosed in the intervention group ($P = .12$). Although this difference was not statistically significant, it was considered clinically significant because placental abruption is a severe complication that occurs in less than 0.5% of pregnan-

cies at high risk of preeclampsia⁶; some studies have shown that aspirin may increase its incidence when taken after 16 weeks of gestation.^{16,29} For these reasons, patient recruitment was stopped in September 2021, at which point 968 pregnant individuals had already been randomized (additional details in [Supplement 1](#)).

From March 5, 2019, to May 15, 2021, a total of 13 983 pregnant individuals were screened for preeclampsia. Of these, 1984 (14.2%) were identified as being at high risk of preterm preeclampsia and were prescribed aspirin, 150 mg daily, at bedtime (Figure 1). A total of 380 pregnant individuals (19.2%) did not meet the inclusion criteria. Of the 1604 eligible pregnant individuals, 968 (60.3%) agreed to participate in the trial from August 20, 2019, to September 15, 2021. After randomization, 3 pregnant participants withdrew consent and 29 were lost to follow-up. The percentage of pregnant participants with available data for the primary and secondary outcomes was 96.7% ($n = 936$). Baseline characteristics did not differ significantly between groups ([Table](#)).

Preterm preeclampsia occurred in 7 of 473 pregnant participants (1.48%) in the intervention group and 8 of 463 pregnant participants (1.73%) in the control group (absolute difference, -0.25% [95% CI, -1.86% to 1.36%] ([Figure 2](#)). A sensitivity analysis was performed to consider the effect of withdrawal of consent, loss to follow-up, and adherence to the assigned regimen. The sensitivity analysis in which multiple imputation was used for missing data did not change the findings (absolute difference, -0.21% [95% CI, -1.76% to 1.35%] ([Supplement 1](#)). Median gestational age at delivery for cases with preterm preeclampsia was 35.1 weeks (IQR, 34.6 to 36.4) in the intervention group and 35.1 weeks (IQR, 34.0 to 35.7) in the control group ($P = .42$). There were no significant differences between groups related to other adverse outcomes with delivery before 37 weeks of gestation or delivery before 34 weeks of gestation. The reasons for elective delivery before 37 weeks of gestation in cases without preeclampsia are detailed in eTable 2 in [Supplement 2](#). The incidence of adverse outcomes at or after 37 weeks of gestation did not differ significantly between groups when analyzed individually; nevertheless, at least 1 adverse outcome at or after 37 weeks of gestation occurred in 63 of 473 pregnant participants (13.3%) in the intervention group and 85 of 463 pregnant participants (18.4%) in the control group (absolute difference, -5.04% [95% CI, -9.73% to -0.36%]). Median gestational age at delivery of pregnant participants with preeclampsia at or after 37 weeks of gestation was 37.9 weeks (IQR, 37.2 to 39.5) in the intervention group and 38.7 weeks (IQR, 37.9 to 39.4) in the control group ($P = .27$). The cumulative percentages of participants who had delivery with preeclampsia are shown in eFigure 2 in [Supplement 2](#).

Four participants (0.85%) in the intervention group and 2 participants (0.43%) in the control group (absolute difference, 0.42% [95% CI, -0.61% to 1.43%]) had stillbirth or neonatal death. However, none of them occurred in participants with preeclampsia and only 1 case of neonatal death due to intraventricular hemorrhage and sepsis occurred in a pregnancy with fetal growth restriction in the control group. More details of the clinical context of these cases can be seen in

Table. Characteristics of Participants in the StopPRE Trial

Characteristic	No. of events (%)	
	Aspirin discontinuation group (n = 473)	Control group (n = 463)
Gestational age at randomization, median (IQR), wk	26.1 (25.7-26.7)	26.1 (25.7-26.6)
Age, median (IQR), y	32.8 (28.3-36.8)	32.8 (28.1-36.4)
Body mass index, median (IQR) ^a	28.1 (24.7-32.5)	28.3 (24.7-32.4)
Race and ethnicity ^b		
Black	16 (3.4)	16 (3.5)
East Asian	2 (0.4)	2 (0.4)
South Asian	4 (0.8)	10 (2.2)
White	444 (93.9)	426 (92.0)
Multiracial/multiethnic	7 (1.5)	9 (1.9)
Method of conception		
Natural	459 (97.0)	454 (98.0)
In vitro fertilization	13 (2.7)	8 (1.7)
Assisted by use of ovulation drugs	1 (0.2)	1 (0.2)
Current cigarette smoking	41 (8.7)	46 (9.9)
Medical history		
Diabetes type 1 or 2	18 (3.8)	16 (3.5)
Chronic hypertension	17 (3.6)	15 (3.2)
Kidney disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Systemic lupus erythematosus	0	1 (0.2)
Obstetrical history		
Multiparous without preeclampsia	222 (46.9)	217 (46.9)
Nulliparous	205 (43.3)	199 (42.9)
Multiparous with preeclampsia	37 (7.8)	28 (6.0)
Risk of preterm preeclampsia as assessed at screening at 11-13 wk, median (IQR), % ^c	2.0 (1.0-5.9)	2.0 (1.0-5.9)
Gestational age for sFlt-1:PIGF measurement at randomization, median (IQR), wk	25.1 (24.7-25.7)	25.3 (24.9-25.9)
sFlt-1:PIGF ratio at randomization, median (IQR)	3.92 (2.59-6.25)	3.86 (2.44-6.01)
Estimated fetal weight at randomization, median (IQR), g	927.0 (852.0-1016.0)	917.0 (841.0-1000.0)
Estimated fetal weight <10th percentile at randomization	3 (0.6)	4 (0.8)
Mean uterine artery pulsatility index at randomization, median (IQR) ^d	0.86 (0.70-1.01)	0.87 (0.72-1.04)
Mean uterine artery pulsatility index >95th percentile at randomization	39 (8.3)	42 (9.1)

Abbreviations: sFlt-1:PIGF, soluble fms-like tyrosine kinase1 to placental growth factor; StopPRE, Detection of False Positives From First-trimester Preeclampsia Screening at the Second-trimester of Pregnancy.

^a Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^b Race and ethnicity were reported by participants from fixed categories.

^c Risk of preterm preeclampsia was assessed by means of a gaussian algorithm that combined maternal factors, mean arterial blood pressure, mean uterine artery pulsatility index, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, and placental growth factor. Pregnant participants with a risk of 1/170 or greater were considered at high risk.^{13,21}

^d Mean uterine artery pulsatility index was obtained by averaging the value of the right and left uterine artery pulsatility index as measured by transabdominal or transvaginal color Doppler ultrasound.^{25,26}

eTable 3 in Supplement 2. The incidence of minor antepartum hemorrhage events was 7.6% in the intervention group and 12.3% in the control group (absolute difference, −4.70% [95% CI, −8.53% to −0.87%]). At least 1 bleeding complication occurred in 38 of 473 participants (8.0%) in the intervention group and 59 of 463 participants (12.7%) in the control group (absolute difference, −4.71% [95% CI, −8.61% to 0.81%]). The incidence of other bleeding complications or adverse neonatal events did not differ significantly between groups (Figure 2 and Figure 3).

Despite being assigned to the intervention group, 5 participants (1.1%) continued aspirin treatment. In the control group, aspirin treatment adherence could not be verified by tablet counts in 6 of 463 participants (1.3%). Among the 457 participants for whom aspirin treatment adherence was verified, tablet intake was 90% or greater in all visits in more than 83% of participants (eTable 4 and eTable 5 in Supplement 2).

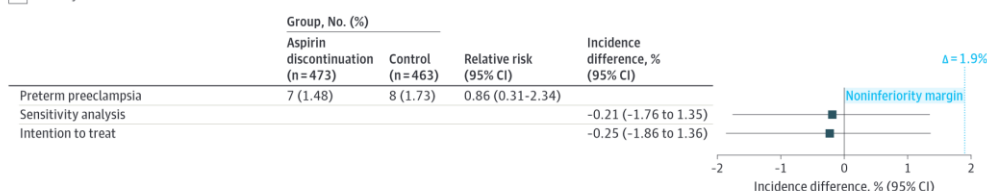
Discussion

Discontinuing aspirin at 24 to 28 weeks of gestation was non-inferior to continuing aspirin until 36 weeks of gestation for preventing preterm preeclampsia in individuals who had a high risk of preeclampsia in the first trimester of pregnancy and an sFlt-1:PIGF ratio of 38 or less between 24 and 28 weeks of gestation. In addition, aspirin discontinuation might reduce the risk of minor bleeding complications or pregnancy complications at 37 weeks or more of gestation.

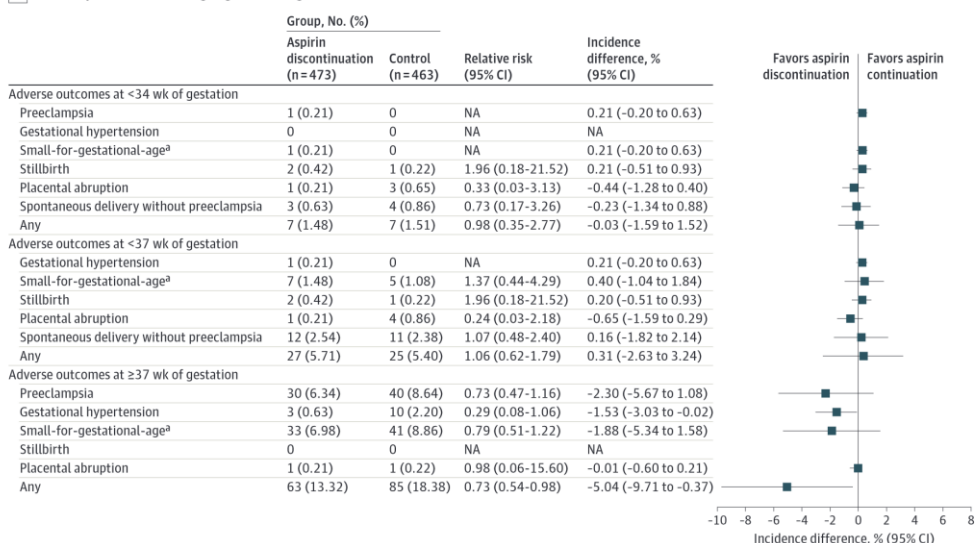
Two meta-analyses have shown that the highest prevention of preeclampsia is achieved with a daily dose of aspirin of 100 mg or more initiated before 16 weeks of gestation.^{11,30} However, a daily dose of aspirin of 100 mg or more initiated after 16 weeks of gestation may be associated with an increased relative risk of placental abruption and other bleeding

Figure 2. Pregnancy Outcomes

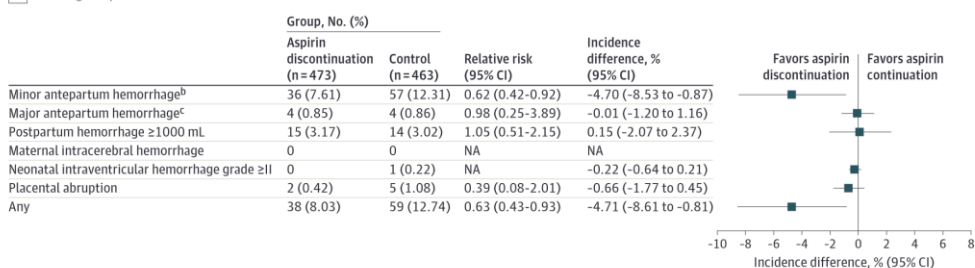
A Primary outcome



B Secondary outcomes according to gestational age



C Bleeding complications



Data are number of events (%), relative risk (95% CI), or incidence difference (95% CI). NA indicates not applicable.

^a The status of being small for gestational age was defined as a birth weight below the 10th percentile according to gestational age at birth by customized charts.²⁷

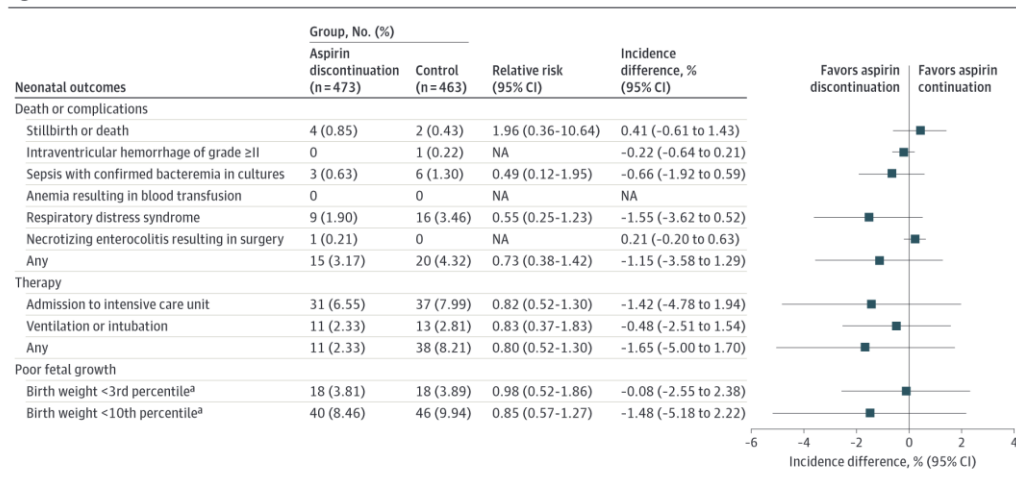
^b Nose and/or gum bleeding.

^c Hemoptysis and digestive and/or vaginal bleeding.

complications.^{16,17,29} For this reason, most guidelines recommend to discontinue aspirin at term and before onset of labor,^{15,31} which is the time where the risk of bleeding is great-

est in pregnant individuals. To reduce the percentage of individuals exposed to aspirin during pregnancy, guidelines also advise to set the threshold for classifying women at high risk

Figure 3. Neonatal Outcomes



Data are number of events (%), relative risk (95% CI), or incidence difference (95% CI).

^a Birth weight percentiles were calculated according to gestational age at birth by customized charts.²⁷

of preeclampsia in the first trimester to a maximum screen positive rate of 10% to 15%. Despite the safety concerns associated with aspirin treatment throughout pregnancy, recommendations regarding when to stop aspirin are not consistent.³¹ Discontinuation of aspirin before term has been evaluated in only 1 study,³² where aspirin was discontinued at 28 weeks of gestation. The researchers compared the incidence of preeclampsia with a group of untreated historical controls, showing no reduction in preeclampsia rates.³² Nevertheless, the study had several weaknesses and the researchers concluded that further studies were needed to determine when aspirin should be discontinued during gestation.

In the present study, aspirin at a dose of 150 mg was used. Because this is one of the highest doses recommended for preventing preeclampsia, discontinuing aspirin in this trial may have led to a significant reduction in severe bleeding complications. However, an association between earlier discontinuation of aspirin treatment and a reduction in rarer bleeding complications, such as placental abruption, maternal intracranial hemorrhage, postpartum hemorrhage, and/or neonatal intraventricular hemorrhage, was not observed. These findings could be due to several reasons; first, this study was not powered enough to assess these rare outcomes and larger studies should be conducted to address this topic, and second, aspirin was discontinued before labor in both groups, thereby reducing the chances of finding differences in the rates of postpartum and neonatal hemorrhages.

The most unexpected result of this study was the greater incidence of pregnancy complications at 37 weeks of gestation or more in the control group. Aspirin is believed to delay the onset of preeclampsia, thereby converting what would be, without treatment, preterm preeclampsia into term preeclampsia.³³ For this reason, it would have been reason-

able to expect that the incidence of term preeclampsia was greater in the intervention group and not the opposite. All participants in this trial had an sFlt-1:PlGF ratio of 38 or less and, therefore, a low risk of preterm preeclampsia. Thus, one possible explanation could be that, in pregnant individuals who are no longer at risk of preeclampsia, aspirin during the second half of pregnancy may be detrimental, in the same way that aspirin initiated after 16 weeks of gestation may increase the risk of placental abruption. However, the results of this study do not allow to confirm this hypothesis. In light of these results, aspirin treatment should be restricted to pregnant individuals at actual high risk of preeclampsia and administered during the shortest possible time. Nevertheless, this is the first study designed to investigate the safety of earlier discontinuation of aspirin and, given the low incidence of complications in both groups, the clinical implications of different doses and durations of treatment should be investigated in further studies.

The main strength of this study was that the novel evidence suggests that it may be unnecessary to continue aspirin until 36 weeks of gestation in all cases. Earlier discontinuation could ultimately reduce the risk of bleeding complications and pregnancy complications at term. It could also reduce maternal anxiety, treatment costs, number of visits, ultrasound scans, and iatrogenic interventions in a cohort of healthy pregnant individuals in which more than 95% of cases are actually false-positives and, therefore, are taking a drug unnecessarily. Furthermore, this study was conducted following current clinical practices and using the same follow-up protocol as in nonparticipants, which may increase the external validity of these results; nevertheless, these findings should be confirmed in other populations with different characteristics.

Limitations

This study had several limitations. First, it was an open-label trial; thus, physicians and participants were aware of the group assignment, which could potentially have led to bias in reporting patient symptoms. The nocebo effect of aspirin treatment should also be considered. Placebo was not used in the intervention group because the aim was to simulate a real clinical scenario by avoiding the placebo effects in the intervention group.

Second, this trial was not adequately powered to assess the effect of aspirin discontinuation in rarer complications, such as pregnancy complications at less than 34 weeks of gestation or certain bleeding complications.

Third, early termination of the trial following interim analysis according to the prespecified stopping rules and to the recommendations of the European Medicines Agency³⁴ may have influenced the results due to the low incidence of the primary and secondary outcomes. Nevertheless, it is very unlikely that the results would have been significantly different if the remaining 144 participants had been recruited.

Fourth, in this study, more than 92% of participants were White. The lack of racial and ethnic diversity limits the applicability of these results, especially among Black and South Asian individuals, who have a higher incidence of preeclampsia.

Fifth, the choice of an absolute difference of 1.9% for the primary outcome rate might be relatively high given the low expected rate of preterm preeclampsia in the control group. According to previous studies, a noninferiority threshold of 1.6% would have been more appropriate. However, the decision to increase this threshold was made because the reduction of preterm preeclampsia rates may be lower in this population than in previous studies,⁶ given that screening for preeclampsia is less accurate in White pregnant individuals³⁵ and that aspirin treatment adherence would not be supervised between prescription and randomization.

Conclusions

Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks of gestation was non-inferior to aspirin continuation for preventing preterm preeclampsia in pregnant individuals at high risk of preeclampsia and a normal sFlt-1:PlGF ratio.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: January 18, 2023.

Author Affiliations: Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Mendoza, Bonacina, García-Manau, Maiz, Carreras, Suy); Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain (López, Martín, Puerto); Department of Obstetrics, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain (Caamiña, Rodríguez-Zurita, Pérez-Gómez); Department of Obstetrics, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain (Vives, García, Millán); Department of Obstetrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain (López-Quesada, Pallarols); Department of Obstetrics, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (Ricart, Vidal-Sagnier); Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain (Maroto, Teixidor); Department of Obstetrics, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Spain (de Mingo, Orizales-Lago); Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Spain (Pintado, Ocaña, Díaz); Department of Biochemistry, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain (Ferrer-Costa); Department of Biochemistry, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain (Alsuis).

Author Contributions: Drs Suy and Carreras had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Mendoza and Bonacina are joint first authors. Drs Carreras and Suy are joint last authors.

Concept and design: Mendoza, Maiz, Carreras, Suy. **Acquisition, analysis, or interpretation of data:** Mendoza, Bonacina, García-Manau, López, Caamiña, Vives, López-Quesada, Ricart, Maroto, de Mingo, Pintado, Ferrer-Costa, Martín, Rodríguez-Zurita, García, Pallarols, Vidal-Sagnier, Teixidor, Orizales-Lago, Pérez-Gómez, Ocaña,

Puerto, Millán, Alsuis.

Drafting of the manuscript: Mendoza, Bonacina.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Mendoza, Bonacina, García-Manau, López, Caamiña, Vives, López-Quesada, Ricart, Maroto, de Mingo, Pintado, Ferrer-Costa, Martín, Rodríguez-Zurita, García, Pallarols, Vidal-Sagnier, Teixidor, Orizales-Lago, Pérez-Gómez, Ocaña, Puerto, Millán, Alsuis, Maiz, Carreras, Suy.

Statistical analysis: Mendoza, Bonacina.

Obtained funding: Mendoza, Suy.

Administrative, technical, or material support: Mendoza, Bonacina, García-Manau, Caamiña, Vives, López-Quesada, Ricart, Maroto, de Mingo, Pintado, Ferrer-Costa, Martín, Rodríguez-Zurita, García, Pallarols, Vidal-Sagnier, Teixidor, Orizales-Lago, Pérez-Gómez, Ocaña, Puerto, Millán, Alsuis, Díaz, Maiz.

Supervision: Carreras, Suy.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Mendoza reported receiving personal fees from Roche Diagnostics outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This study has been funded by the Instituto de Salud Carlos III (PI17/O1944) and co-funded by European Union (European Regional Development Fund) and the Spanish Clinical Research Network (SCReN). Roche Diagnostics provided the reagents used in this study.

Role of the Funder/Sponsor: The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Data Sharing Statement: See Supplement 3.

Additional Contributions: Data analysis: Santiago Pérez-Hoyos, PhD, and Miriam Mota Foix, MSc (Statistics and Bioinformatics Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain). Data monitoring group: Angélica Valderrama, MD, Farouk Akachach, MSc, Eduard Teijeiro, MSc, and Olga

Sanchez-Maroto, MSc (Academic Research Organization, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain). We thank all the physicians and nurses who recruited individuals for the StopPRE trial, especially Eugenia García Andrés, CNA, and M. Paz García Rebollo, CNA (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain); all participants who agreed to take part in the study; and Jemina Moreto, PhD (Trialscale SCCL, Barcelona, Spain), María del Mar Jiménez Quesada, BSc (Cambridgeshire, United Kingdom), and Melissa Bradbury, PhD (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) for medical writing support.

REFERENCES

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
2. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817-1832. doi:10.1056/NEJMra2109523
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131.
5. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM; Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The definition of severe and early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(1):44-47. doi:10.1016/j.preghy.2012.11.001
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for

- preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
7. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(25):S1108-S1119. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.045
 8. Cadavid AP. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol*. 2017;8:261. doi:10.3389/fimmu.2017.00261
 9. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):139-145. doi:10.1053/j.semperi.2014.03.005
 10. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):357-369. doi:10.1016/j.siny.2004.03.006
 11. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561
 12. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112
 13. Serra B, Mendoza M, Scacciocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020
 14. Mendoza M, Serrano B, Bonacina E, et al. Diagnostic accuracy of the gaussian first-trimester combined screening for pre-eclampsia to predict small-for-gestational-age neonates. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(2):322-330. doi:10.1002/ijgo.13673
 15. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(suppl 1):1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
 16. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3
 17. Hastie R, Tong S, Wikström A-K, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):95.e1-95.e12. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.023
 18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-683. doi:10.1056/NEJMoa031884
 19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1414838
 20. Villa PM, Hämläinen E, Mäki A, et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:110. doi:10.1186/1471-2393-13-110
 21. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(1):101827. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101827
 22. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention Trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):685.e1-685.e5. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.110
 23. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al; REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. doi:10.1016/j.jbi.2019.103208
 24. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-710. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
 25. Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128-132. doi:10.1002/uog.5315
 26. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):583-586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
 27. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. [Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002)]. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(5):406-416.
 28. Bratton DJ, Williams HC, Kahan BC, Phillips PPJ, Nunn AJ. When inferiority meets non-inferiority: implications for interim analyses. *Clin Trials*. 2012;9(5):605-609. doi:10.1177/1740774512453220
 29. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-489. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.238
 30. Yip KC, Luo Z, Huang X, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(6):1465-1479. doi:10.1007/s00404-021-06349-4
 31. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Daddelsen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(25):S1222-S1236. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.018
 32. Kawaguchi H, Kanagawa T, Yamamoto R, et al. Efficacy of discontinuing the use of low-dose aspirin at 28 weeks of gestation for preventing preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(11):2790-2797. doi:10.1111/jog.15395
 33. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.034
 34. European Medicines Agency. ICH topic E 9: statistical principles for clinical trials. September 1998. Accessed May 9, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf
 35. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):400-407. doi:10.1002/uog.22093

SUSPENSIÓN AAS

ARTÍCULO 4.

Suspensión AAS en pacientes con IP Aut \leq p90

Artículo en revisión

Mid-trimester uterine artery Doppler for aspirin discontinuation in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia: post-hoc analysis of StopPRE trial.

Erika Bonacina, MD^{1*}; Pablo Garcia-Manau, MD^{1*}; Monica López, MD²; Sara Caamiña, MD³; Àngels Vives, MD, PhD⁴; Eva Lopez-Quesada, MD, PhD⁵; Marta Ricart, MD⁶; Anna Maroto, MD, PhD⁷; Laura de Mingo, MD⁸; Elena Pintado, MD⁹; Laura Castillo-Ribelles, MD¹⁰; Lourdes Martín, MD²; Alicia Rodríguez-Zurita, MD³; Esperanza García, MD⁴; Mar Pallarols, MD⁵; Laia Vidal-Sagnier, MD⁶; Mireia Teixidor, MD⁷; Carmen Orizales-Lago, MD⁸; Adela Pérez-Gomez, MD³; Vanesa Ocaña, MD⁹; Linda Puerto, MD²; Pilar Millán⁴, MD; Mercè Alsius, MD¹¹; Sonia Díaz, MD⁹; Nerea Maiz, MD, PhD¹; Elena Carreras, MD, PhD¹; Anna Suy, MD, PhD^{1†}; Manel Mendoza, MD, PhD^{1†}

*Joint first authors

†Joint last authors

¹Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain.

³Department of Obstetrics, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

⁴Department of Obstetrics, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain.

⁵Department of Obstetrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain.

⁶Department of Obstetrics, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

⁷Department of Obstetrics, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain.

⁸Department of Obstetrics, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Spain.

⁹Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Spain.

¹⁰Department of Biochemistry, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain.

¹¹Department of Biochemistry, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain.

Short title: Uterine artery for aspirin discontinuation

Address for correspondence: Dr. Manel Mendoza, Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain.
manel.mendoza@vallhebron.cat

ABSTRACT

Objective: To assess whether aspirin treatment can be discontinued in pregnancies with normal uterine artery pulsatility index (≤ 90 th percentile) at 24-28 weeks.

Design: Post-hoc analysis of a clinical trial

Setting: Nine maternity hospitals in Spain

Population or sample: Pregnant individuals at high risk of preeclampsia at 11-13 weeks and normal uterine artery Doppler at 24-28 weeks.

Methods: All participants received treatment with daily aspirin at a dose of 150 mg. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to either continue aspirin treatment until 36 weeks (control group) or discontinue aspirin treatment (intervention group), between September 2019 and September 2021. In this secondary analysis, women with an UtAPI >90th percentile at 24-28 weeks were excluded. The non-inferiority margin was set at a difference of 1.9% for the incidence of preterm preeclampsia.

Main outcome measures: Incidence of preterm preeclampsia

Results: Of the 1,611 eligible women, 139 were excluded for UtAPI >90th percentile or for UtAPI not available. Finally, 804 were included in this post-hoc analysis. Preterm preeclampsia occurred in 3 of 409 (0.7%) women in the intervention group and 5 of 395 (1.3%) women in the control group (-0.53; 95% CI, - 1.91 to 0.85), indicating the non-inferiority of aspirin discontinuation.

Conclusions: Discontinuing aspirin treatment at 24-28 weeks in women with an UtAPI ≤90th percentile was non-inferior to continuing aspirin treatment until 36 weeks for preventing preterm preeclampsia.

Funding: Instituto de Salud Carlos III (PI17/01944). Roche diagnostics provided the reagents.

Key-words: uterine artery, Doppler, preeclampsia, aspirin, salicylic acid, screening

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The texture is soft and painterly, with visible brushstrokes and color blending. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

La validación interna del algoritmo gaussiano se ha llevado a cabo en el artículo de Serrano *et al.*¹⁰³ y en el artículo de Mendoza *et al.*¹⁰⁴ que se discuten conjuntamente en el apartado “8.1. validación interna del algoritmo gaussiano”.

Las consecuencias de la suspensión del AAS en los falsos positivos del cribado de PE del primer trimestre se resuelve con el estudio StopPRE¹³⁸ y con su análisis secundario en los casos con IP Aut \leq p90 (pendiente de publicación). Ambos se discuten conjuntamente en el apartado “8.2. suspensión del AAS”.

8.1. Validación interna del algoritmo gaussiano

Hallazgos principales

El artículo de Serrano *et al.*¹⁰³ muestra que, en nuestra población, los algoritmos gaussiano y de la FMF tienen una capacidad predictiva comparable para PE y recién nacidos de bajo peso (<percentil 10). En los últimos años, la implementación del cribado de PE de primer trimestre se ha extendido ampliamente en Europa, por lo que plantear un estudio prospectivo de validación externa del algoritmo, en pacientes no cribadas, resultaría prácticamente imposible hoy en día. Sin embargo, el algoritmo de la FMF ha sido validado externamente en diferentes poblaciones, por lo que la comparación entre el algoritmo de la FMF y del gaussiano representa una validación indirecta de la capacidad predictiva de este último. Además, el algoritmo gaussiano se construyó a partir de los datos publicados anteriormente en un gran

metaanálisis, y no a partir de datos obtenidos de la población local, por lo que el riesgo de “overfitting” es claramente inferior.

El artículo de Mendoza *et al.*¹⁰⁴ evalúa la eficacia del algoritmo gaussiano (sin PIGF) una vez aplicado a la práctica clínica habitual, y demuestra que su aplicación en el primer trimestre y la posterior administración de AAS a diario a una dosis de 150 mg, hasta las 36 semanas, en aquellas mujeres identificadas con riesgo de PE, se asocia con una reducción significativa del 45% en la incidencia de PE pretérmino y una reducción del 43% en el porcentaje de ingresos maternos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debidos a complicaciones relacionadas con la PE. Por lo tanto, la aplicación de este algoritmo ha demostrado ser una medida efectiva para la prevención de PE en nuestra población.

Comparación con estudios previos

Existen numerosos algoritmos de predicción de PE en primer trimestre, la mayoría de los cuales no ha sido validada internamente ni externamente.^{69,141} Sólo algunos de estos modelos fueron sometidos a validación, eligiendo diferentes modalidades. Algunos grupos realizaron una validación interna separando la población de estudio en una de entrenamiento y otra de validación.^{142–144} En este sentido, el modelo de Scazzocchio *et al.* de 2013¹⁰¹ ha sido testado en una población de características similares a la del estudio inicial, obteniendo una detección similar a la de la población original.¹⁴⁵

El modelo que ha sido sometido a más estudios de validación interna y externa es el de la FMF.⁶⁶ O’Gorman *et al.* aplicaron el modelo a un grupo de población europea, Tan *et al.*¹⁰² a la población de tres estudios ingleses y Wright *et al.*¹⁴⁶ lo aplicaron a una población que incluye la de dos estudios ingleses y otro europeo. Además, este algoritmo se ha aplicado a poblaciones diversas como las de Brasil, Asia, Estados Unidos y Sudamérica, mostrando capacidades predictivas aceptables en todas ellas.^{147–149}

Sin embargo, el modelo gaussiano de Serra *et al.*⁴ ha sido publicado en 2020, cuando el cribado poblacional de primer trimestre ya había sido implantado en la mayoría de maternidades europeas, lo que ha dificultado llevar a cabo un estudio de validación externa en una población similar a la original. Por esta razón, la aproximación alternativa más plausible en este contexto fue realizar una validación mediante la comparación con el algoritmo de la FMF.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de los estudios de validación del algoritmo gaussiano es el carácter prospectivo del reclutamiento de la población a la que se aplica el cribado.

Además, la validación interna se ha llevado a cabo estudiando 2.848 mujeres que realizaron el control gestacional rutinario en 6 hospitales con diferentes grados de complejidad, lo que refuerza la aplicabilidad del modelo gaussiano a un contexto clínico real.

En ambos estudios, la principal limitación es la baja incidencia de PE precoz en la cohorte estudiada, por lo que no se ha podido establecer la efectividad del cribado para prevenir esta rara complicación.

En el caso del estudio de Mendoza *et al.*,¹⁰⁴ se ha evidenciado una reducción del 43% de los ingresos maternos en la unidad de cuidados intensivos, pero los protocolos de los Centros participantes pueden tener diferencias entre ellos. Esto conlleva que los resultados podrían no ser comparables entre grupos. Además, la comparación entre resultados neonatales puede verse afectada por los diferentes niveles de cuidados neonatales disponibles en cada centro.

Finalmente, en este mismo estudio, el grupo control fue reclutado retrospectivamente y en una sola maternidad de alta complejidad, mientras que el grupo estudio se reclutó en maternidades de diferente grado de complejidad. Por este motivo, el grupo control podría ser de mayor riesgo de PE que el grupo estudio, impidiendo la evaluación de la efectividad del AAS para prevenir PE. Sin embargo, al contrario de lo esperado, la cohorte estudio presentaba más factores de riesgo de PE que el grupo control. Esta diferencia, a pesar de ser estadísticamente significativa, era de poca magnitud y clínicamente poco relevante, lo cual permitió evaluar la efectividad del AAS en las pacientes cribadas.

Implicaciones clínicas

La capacidad predictiva del algoritmo gaussiano para el cribado de PE de primer trimestre es comparable a la del algoritmo de la FMF. Además, su aplicación de forma rutinaria en nuestra población demuestra su utilidad en la prevención de la PE pretérmino y del ingreso materno en la unidad de curas intensivas, en un contexto clínico real. Estos estudios han permitido validar internamente el algoritmo, favoreciendo su implementación en la práctica clínica en más de 30 maternidades españolas.

Implicaciones en investigación

El algoritmo gaussiano para el cribado de PE, basado en una combinación de marcadores bioquímicos, se ha demostrado efectivo en la identificación temprana de mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollar PE. Esto no solo tiene un gran impacto en la salud de la madre y el feto, sino que también presenta nuevas oportunidades para la investigación en el campo de la economía de la salud. En este sentido, la aplicación del algoritmo gaussiano en el cribado de PE ofrece la posibilidad de explorar la relación coste-efectividad de su implementación mediante la combinación de diferentes marcadores.

Por otro lado, se ha demostrado que el PIGF aumenta la tasa de detección de PE por lo que su incorporación en los programas de cribado poblacional de PE podría incrementar su impacto clínico. Esta hipótesis deberá ser evaluada tras la implementación del PIGF en las poblaciones cribadas mediante el algoritmo gaussiano.

En cuanto a la validación externa, sería importante poder obtener la confirmación de la capacidad predictiva del algoritmo en poblaciones distintas a la original. En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio observacional en más de 10.000 gestantes españolas,¹⁵⁰ que permitiría dicha validación del algoritmo gaussiano. Por ello, es posible que en los próximos meses dispongamos de esta información.

En resumen, la aplicación del algoritmo gaussiano para el cribado de PE abre nuevas oportunidades para la investigación en el campo de la economía de la salud, la validación clínica con PLGF y la validación externa en poblaciones distintas a la original. Esto puede mejorar la capacidad de identificar mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollar PE, prevenir la PE y otras complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria y, por lo tanto, mejorar la salud materna y fetal.

8.2. Suspensión del AAS

Hallazgos principales

Los estudios presentados muestran que es posible identificar, dentro del grupo de pacientes consideradas de alto riesgo para desarrollar PE en el cribado de primer trimestre, un subgrupo en que la probabilidad de desarrollar la enfermedad realmente es análoga a la de la población general y que no se beneficia de seguir el tratamiento con AAS. El ensayo clínico StopPRE¹³⁸ demuestra que es posible detectar estos falsos positivos del cribado mediante la determinación de la ratio sFlt-1/PlGF, en el segundo trimestre de embarazo. Sin embargo, en algunos

entornos no existe la posibilidad de realizar esta analítica y una forma alternativa de poder detectar los falsos positivos sería mediante el IP Aut $\leq p90$. El segundo estudio muestra que es posible identificar las pacientes de bajo riesgo (o falsos positivos) mediante la evaluación el IP Aut entre las 24 y 28 semanas. En las pacientes de alto riesgo de PE con sFlt-1/PIGF ≤ 38 y/o IP Aut $\leq p90$, la suspensión de AAS no se asocia a una incidencia más alta de PE pretérmino, y podría disminuir las complicaciones hemorrágicas menores asociadas con el tratamiento.

En el ensayo clínico StopPRE, además, se ha observado un aumento de complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria, a partir de las 37 semanas de gestación, en las pacientes que habían recibido tratamiento con AAS hasta la semana 36 de embarazo. Una posible explicación podría ser que, en las mujeres que realmente no presentan un riesgo elevado de PE en el segundo trimestre, el AAS durante la segunda mitad del embarazo pueda ser perjudicial, del mismo modo que el AAS iniciado después de las 16 semanas de gestación podría aumentar el riesgo de DPPNI.¹⁵¹

Comparación con estudios previos

Dos metaanálisis han demostrado que la prevención más efectiva de la PE se logra con una dosis diaria de 100 mg o más de AAS iniciado antes de las 16 semanas de gestación.^{152,153} Sin embargo, estudios previos han encontrado que una dosis diaria superior a 100 mg, iniciada después de las 16 semanas de gestación, podría asociarse a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas periparto, incluso de DPPNI.^{7,121,151} Por

esta razón, la mayoría de las guías clínicas recomiendan suspender el AAS antes del parto^{43,154} y fijar un umbral de falsos positivos del 10-15% en el primer trimestre, para reducir el número de mujeres expuestas al AAS durante el embarazo. Aunque estas guías no coinciden en cuanto a cuándo se debe suspender el AAS,¹⁵⁴ solamente existe un estudio que evaluó la suspensión del AAS antes del término. En ese estudio japonés, el AAS se suspendió a las 28 semanas de gestación, tal y como recomiendan sus guías nacionales con el objetivo de reducir el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso. Esta estrategia se comparó con un grupo control que no recibió AAS en ningún momento de la gestación. Los resultados no mostraron una reducción significativa en la incidencia de la PE.¹⁵⁵ Sin embargo, este estudio tiene diversas limitaciones que impiden compararlo con nuestros hallazgos. Por un lado, las pacientes fueron seleccionadas según factores de riesgo maternos y no mediante un algoritmo multivariantes; las pacientes eran de origen japonés y existe evidencia que indica que el AAS podría no ser tan efectivo para prevenir PE en población asiática, comparado con población caucásica o negra; la dosis de AAS era de solo 100mg; la incidencia de PE pretérmino en ambos grupos era sorprendentemente alta (12.0% y 13.1%); y finalmente, el cumplimiento terapéutico no fue evaluado en las participantes. Por estas razones, los autores concluyeron que se requiere de más investigación para determinar el momento apropiado para interrumpir el tratamiento con AAS.

Previamente al ensayo StopPRE, no existían estudios que valorasen la suspensión del tratamiento con AAS en los casos con sFlt-1/PlGF ≤ 38 o con IP Aut $\leq p90$. Sin embargo, un pequeño estudio de casos y controles

evidenció que una ratio sFlt-1/PlGF ≤ 40 , en segundo trimestre de embarazo, presentaba un valor predictivo negativo del 100% para descartar PE precoz.⁹³ En la misma línea, otros estudios corroboran el alto valor predictivo negativo de un IP Aut \leq p90, en segundo trimestre, para descartar la enfermedad.^{75,139}

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza del ensayo clínico StopPRE es su diseño prospectivo en una gran cohorte de mujeres con alto riesgo de PE. Además, se ha llevado a cabo siguiendo la práctica clínica habitual, de manera que el manejo de las participantes ha sido análogo al de las pacientes que no participaron, lo cual refuerza la validez externa de los resultados.

La principal limitación del estudio es que tanto los investigadores como las pacientes conocían el grupo al que habían sido asignadas, ya que no era a doble ciego y las pacientes del grupo intervención no recibieron placebo. Por otro lado, esto ha evitado el posible efecto placebo en el grupo que ha suspendido AAS, siendo el estudio más representativo de la práctica clínica habitual. El motivo de no ofrecer placebo a las pacientes del grupo intervención se debía a que la variable resultado principal del estudio (PE pretérmino), era un dato objetivo, difícilmente modificable o interpretable por el hecho de no ser ciego para las participantes y los investigadores.

Otra limitación es que, debido al tamaño muestral, la potencia del estudio es insuficiente para demostrar diferencias en complicaciones

raras, como las relacionadas con la insuficiencia placentaria antes de las 34 semanas de gestación, o algunas complicaciones hemorrágicas, como el DPPNI.

Finalmente, la interrupción precoz de este ensayo, aunque de acuerdo con las normas de interrupción preespecificadas en el protocolo y respaldadas por las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos,¹⁵⁶ puede haber influido en los resultados, debido a la baja incidencia del outcome primario y de otras complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria. No obstante, es muy poco probable que los resultados hubieran sido significativamente diferentes si se hubiera reclutado a las 144 participantes restantes.

El estudio sobre la suspensión de AAS mediante evaluación Doppler del IP Aut en segundo trimestre, siendo un subanálisis del ensayo clínico StopPRE, comparte con éste las limitaciones y las fortalezas. Además, siendo un post-hoc análisis, sus resultados han de ser interpretados con cautela.

Implicaciones clínicas

Los estudios presentados muestran que es posible suspender con seguridad el tratamiento con AAS, en las pacientes con bajo riesgo de PE a las 24-28 semanas, identificadas mediante $\text{ratio sFlt-1/PlGF} \leq 38$ o con IP Aut $\leq p90$. Esta novedosa evidencia podría ser integrada en los protocolos de manejo de las pacientes con cribado de PE de alto riesgo en el primer trimestre de gestación, reduciendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas, intervenciones iatrogénicas y

complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria a término, así como la ansiedad materna, los costes del tratamiento y el número de visitas y ecografías.

Además, aportamos pruebas novedosas de que un IP Aut $\leq p90$ es una buena alternativa a una ratio sFlt-1/PIGF ≤ 38 , que puede utilizarse sólo o en combinación con el cociente sFlt-1/PIGF para identificar a las pacientes en las que puede interrumpirse el tratamiento con AAS. En caso de utilizar sólo el IP Aut $\leq p90$, se suspendería el AAS a un 86% de las pacientes, mientras que determinando la ratio sFlt-1/PIGF se podría suspender el tratamiento en el 99% de las pacientes, tal y como muestra el StopPRE. En caso de disponer de la ratio sFlt-1/PIGF, otro posible protocolo podría realizarse en dos pasos, de la siguiente manera: en el primer paso, se suspendería el AAS en las 804 (86,1%) mujeres con un IP Aut $\leq p90$. En el segundo paso, se podría determinar el sFlt-1/PIGF en el resto de las pacientes y suspender el AAS en las 132 (13,9%) mujeres con sFlt-1/PIGF normal (≤ 38). Este enfoque en dos pasos permitiría suspender el AAS en la misma proporción de mujeres que en el ensayo StopPRE y, por lo tanto, tendría los mismos resultados que el ensayo Stop-PRE, pero con la diferencia de que la medición de sFlt-1/PIGF se realizaría a una proporción menor de pacientes (13,9% en lugar del 100%).

Implicaciones en investigación

Aunque el AAS se ha utilizado durante décadas como medida preventiva de la PE, aún no se ha establecido con claridad cuál es su mecanismo de

acción ni cuál es la duración ideal del tratamiento. Los estudios existentes han demostrado que la administración de AAS a mujeres embarazadas que no presentan riesgo de PE podría tener efectos perjudiciales en algunos casos, lo que subraya la necesidad de realizar ulteriores investigaciones para aclarar los mecanismos detrás del efecto del AAS durante la gestación, así como la duración óptima del tratamiento en términos del balance riesgo y beneficio. También es posible llevar a cabo estudios de coste-efectividad para evaluar el impacto económico de la suspensión precoz del AAS en mujeres embarazadas, lo que podría ayudar a establecer políticas de salud más coste-efectivas.

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The texture is soft and painterly, with visible brushstrokes and color blending. The blue area occupies the right half of the page, while the left half is white.

CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. Es posible realizar un cribado de preeclampsia secuencial en dos pasos, detectando las pacientes de alto riesgo en primer trimestre, para empezar tratamiento preventivo con AAS, y sucesivamente descartar los falsos positivos que pueden suspender el tratamiento con seguridad en segundo trimestre.
2. El cribado de PE mediante el algoritmo gaussiano es aplicable a nuestra población y su validez interna ha sido confirmada mediante el estudio de validación en práctica clínica y comparándolo con el algoritmo de la FMF, obteniendo resultados similares.
3. En las gestantes de alto riesgo de PE en el cribado de primer trimestre y que presentan una ratio sFlt-1/PlGF ≤ 38 entre las semanas 24 y 28 de gestación, la incidencia de PE pretérmino tras suspender el AAS se encontró por debajo del umbral de 1,9% respecto a las pacientes que siguieron con el tratamiento, lo cual demuestra la no inferioridad de la suspensión del AAS.
4. En las gestantes de alto riesgo de PE en el cribado de primer trimestre y que presentan una IP Aut $\leq p90$ entre las semanas 24 y 28 de gestación, la incidencia de PE pretérmino tras suspender el AAS se encontró por debajo del umbral de 1,9% respecto a las pacientes que siguieron con el tratamiento, lo cual demuestra la no inferioridad de la suspensión del AAS.

5. La suspensión del AAS entre las 24 y las 28 semanas de gestación, en las pacientes identificadas de bajo riesgo mediante ratio sFlt-1/PlGF ≤ 38 o IP Aut $\leq p90$, no aumenta la incidencia de complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria respecto a las pacientes que siguen con AAS.

6. La incidencia de complicaciones hemorrágicas en las pacientes que suspenden AAS entre las 24 y las 28 semanas de gestación es inferior que en las pacientes que siguen con AAS.

The background of the page is an abstract watercolor wash in various shades of blue, ranging from light sky blue to deep navy blue. The wash is concentrated on the right side and bottom, with the left side being mostly white.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
2. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817-1832. doi:10.1056/NEJMra2109523
3. Cunningham MW, LaMarca B. Risk of cardiovascular disease, end-stage renal disease, and stroke in postpartum women and their fetuses after a hypertensive pregnancy. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(3):R521-R528. doi:10.1152/ajpregu.00218.2017
4. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, Rodríguez I, Carreras E. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020
5. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15. doi:10.1159/000341264
6. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12-23.e7. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1247
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
8. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237. doi:10.1097/AOG.0000000000003891

9. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008
10. Guía de Asistencia Práctica SEGO: Trastornos hipertensivos en la gestación. <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf>
11. Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia. Accessed May 4, 2023. <http://webs.academia.cat/societats/ginecol/?p=page/html/seccions/materno/cientifica/guies-cliniques>
12. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, Cox S, Mayes N, Johnston E, Syverson C, Seed K, Shapiro-Mendoza CK, Callaghan WM, Barfield W. Vital Signs: Pregnancy-Related Deaths, United States, 2011–2015, and Strategies for Prevention, 13 States, 2013–2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(18):423-429. doi:10.15585/mmwr.mm6818e1
13. Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:403-415. doi:10.2147/VHRM.S64798
14. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet.* 2012;379(9814):445-452. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8
15. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128(5):399-403. doi:10.1016/j.puhe.2014.03.010
16. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet.* 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1

17. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BWJ. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):374.e1-374.e9. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.015
18. Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA, Minich N, Klein N, Sheffield T, Hack M. Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2011;17(6):1067-1079. doi:10.1017/S135561771100107X
19. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, Matthews R, Petrou S, Seaton SE, Smith LK, Boyle EM. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(4):F301-F308. doi:10.1136/archdischild-2014-307684
20. Singer LT. Maternal Psychological Distress and Parenting Stress After the Birth of a Very Low-Birth-Weight Infant. *JAMA.* 1999;281(9):799. doi:10.1001/jama.281.9.799
21. Petrou S, Abangma G, Johnson S, Wolke D, Marlow N. Costs and Health Utilities Associated with Extremely Preterm Birth: Evidence from the EPICure Study. *Value Health.* 2009;12(8):1124-1134. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00580.x
22. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-148. doi:10.1081/PRG-120021060
23. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
24. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-1594. doi:10.1126/science.1111726

25. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2775-2777. doi:10.1172/JCI70431
26. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93(2):569-579. doi:10.1002/path.1700930218
27. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152-2164.
28. Brosens I, Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1972;79(9):794-799. doi:10.1111/j.1471-0528.1972.tb12922.x
29. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;123(2):164-174. doi:10.1016/0002-9378(75)90522-0
30. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CWG, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes Influence the Risk of Preeclampsia and Reproductive Success. *J Exp Med.* 2004;200(8):957-965. doi:10.1084/jem.20041214
31. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta.* 2016;42:37-43. doi:10.1016/j.placenta.2016.04.006
32. Rabaglino MB, Post Uiterweer ED, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. A bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. *Hypertension.* 2015;65(2):421-429. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04481
33. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ*

Res. 2004;95(9):884-891.
doi:10.1161/01.RES.0000147365.86159.f5

34. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI17189
35. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(22):10705-10709.
36. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular Endothelial Growth Factor Induces Endothelial Fenestrations In Vitro. *J Cell Biol*. 1998;140(4):947-959.
37. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012;44(1):1-9. doi:10.3858/emm.2012.44.1.025
38. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM. Overexpression of the Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Preeclamptic Patients: Pathophysiological Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5555-5563. doi:10.1210/jc.2003-030528
39. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, Hankins GDV, Saade GR. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):396.e1-396.e7. doi:10.1016/j.ajog.2006.12.024
40. Launay-Vacher V, Deray G. Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anticancer Drugs*. 2009;20(1):81-82. doi:10.1097/CAD.0b013e3283161012

41. Lokki AI, Kaartokallio T, Holmberg V, Onkamo P, Koskinen LLE, Saavalainen P, Heinonen S, Kajantie E, Kere J, Kivinen K, Pouta A, Villa PM, Hiltunen L, Laivuori H, Meri S. Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. *Front Immunol*. 2017;8:589. doi:10.3389/fimmu.2017.00589
42. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol*. 2019;22(2):112-122. doi:10.1177/1093526618803759
43. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
44. Hernandez-Diaz S, Toh S, Chattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338(jun18 1):b2255-b2255. doi:10.1136/bmj.b2255
45. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. Published online April 19, 2016;i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
46. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):634-643. doi:10.1002/uog.12494
47. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ*. 2000;321(7271):1255-1259.
48. Mignini L, Carroli G, Betran A, Fescina R, Cuesta C, Campodonico L, De Mucio B, Khan K. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-

country study. *Bjog*. 2016;123(5):730-737. doi:10.1111/1471-0528.13625

49. Trogstad L, Magnus P, Moffett A, Stoltenberg C. The effect of recurrent miscarriage and infertility on the risk of pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116(1):108-113. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01978.x
50. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503. doi:10.1093/humupd/dms018
51. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):148-157. doi:10.1038/jhh.2012.13
52. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis: *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-563. doi:10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51
53. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1998;60(1):23-27. doi:10.1016/s0020-7292(97)00241-5
54. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 1998;92(2):174-178. doi:10.1016/s0029-7844(98)00143-4
55. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):156-161. doi:10.1097/01.AOG.0000164478.91731.06

56. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):278-285. doi:10.1002/uog.12313
57. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1019-S1034. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.022
58. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bakedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG, HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;374(9694):979-988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
59. Sibai BM. Management of Late Preterm and Early-Term Pregnancies Complicated by Mild Gestational Hypertension/Pre-Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2011;35(5):292-296. doi:10.1053/j.semperi.2011.05.010
60. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):406.e1-406.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.059
61. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):166-172. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.003
62. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(10):CD003106. doi:10.1002/14651858.CD003106.pub3

63. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):352-355. doi:10.1002/ijgo.12746
64. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub4
65. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.005
66. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
67. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. RCOG Press; 2010. Accessed April 14, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/>
68. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
69. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1071-S1097.e2. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.020
70. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy

outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):369-373. doi:10.1016/s0029-7844(01)01474-0

71. Pedroso M, Palmer K, Hodges R, Costa F, Rolnik D. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. 2018;40(05):287-293. doi:10.1055/s-0038-1660777
72. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):583-586. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
73. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128-132. doi:10.1002/uog.5315
74. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
75. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2002;12(2):78-88. doi:10.1080/jmf.12.2.78.88
76. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):619.e1-619.e17. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.016

77. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(1):32-40. doi:10.1080/10641955.2018.1550579
78. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2009;29(8):753-760. doi:10.1002/pd.2279
79. Gadde R, CD D, Sheela S. Placental protein 13. *J Circ Biomark*. 2018;7:1849454418786159. doi:10.1177/1849454418786159
80. Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Margaritis K, Alexandratou M, Dinas K, Sotiriadis A, Mavromatidis G. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258:366-381. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.01.039
81. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(3):358-361. doi:10.1016/j.tjog.2017.01.009
82. Andres F, Wong GP, Walker SP, MacDonald TM, Keenan E, Cannon P, Nguyen TV, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta*. 2022;117:1-4. doi:10.1016/j.placenta.2021.11.001
83. Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Kimmig R, Schmidt M. β hCG and PAPP-A in First Trimester: Predictive Factors for Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(2):261-267. doi:10.3109/10641955.2011.638956

84. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(1):7-10. doi:10.1002/pd.1890
85. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(1):101-111. doi:10.1081/PRG-120028286
86. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC, PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10183):1807-1818. doi:10.1016/S0140-6736(18)33212-4
87. Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):191-197. doi:10.1002/pd.2433
88. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-683. doi:10.1056/NEJMoa031884
89. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Peguero A, Dominguez C, Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):258-266. doi:10.1159/000358302
90. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1414838

91. Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJL. Evaluation of 7 Serum Biomarkers and Uterine Artery Doppler Ultrasound for First-Trimester Prediction of Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(4):225-239. doi:10.1097/OGX.0b013e3182227027
92. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2008;21(1):9-23. doi:10.1080/14767050701830480
93. Villa PM, Hämäläinen E, Mäki A, Räikkönen K, Pesonen AK, Taipale P, Kajantie E, Laivuori H. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:110. doi:10.1186/1471-2393-13-110
94. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346-352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
95. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, Villalain C, Martinez-Portilla R, Mazarico E, Meler E, Hernandez S, Matas I, Del Rio M, Galindo A, Figueras F. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):308.e1-308.e14. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.044
96. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy

disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.037

97. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, Martínez-Uriarte J, Melchor Í, Caamiña S, Fernández-Oliva A, Villar OP, Galindo A. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2020;9(7):e015548. doi:10.1161/JAHA.119.015548
98. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-223. doi:10.1002/pd.2440
99. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009;53(5):812-818. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
100. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):662-670. doi:10.1002/uog.7628
101. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016
102. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112

103. Serrano B, Bonacina E, Rodo C, Garcia-Manau P, Sanchez-Duran MÁ, Pancorbo M, Forcada C, Murcia MT, Perestelo A, Armengol-Alsina M, Mendoza M, Carreras E. First-trimester screening for pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(1):150-160. doi:10.1002/ijgo.14306
104. Mendoza M, Bonacina E, Serrano B, Ricart M, Martin L, Lopez-Quesada E, Vives A, Maroto A, Garcia-Manau P, De Antonio C, Tusquets C, Moreano G, Armengol-Alsina M, Carreras E. Implementation of routine first-trimester combined screening for preeclampsia based on the Gaussian algorithm: A clinical effectiveness study. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2022;159(3). doi:10.1002/ijgo.14192
105. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, Skow RJ, Meah VL, Riske L, Sobierajski F, James M, Kathol AJ, Nuspl M, Marchand AA, Nagpal TS, Slater LG, Weeks A, Adamo KB, Davies GA, Barakat R, Mottola MF. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1367-1375. doi:10.1136/bjsports-2018-099355
106. Cunha F. The Ebers papyrus. *Am J Surg*. 1949;77(1):134-136. doi:10.1016/0002-9610(49)90394-3
107. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8. doi:10.1016/j.vph.2018.10.008
108. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol*. 1971;231(25):232-235. doi:10.1038/newbio231232a0
109. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110(5-6):255-258. doi:10.1016/s0049-3848(03)00379-7

110. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl.* 1979;1(8130):1356. doi:10.1016/s0140-6736(79)91996-2
111. Panagodage S, Yong HEJ, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3217-3224. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.010
112. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta.* 2015;36(4):446-453. doi:10.1016/j.placenta.2015.01.004
113. Lm A, L D, Dj HS, La S. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9575). doi:10.1016/S0140-6736(07)60712-0
114. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-414. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
115. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-146. doi:10.1159/000336662
116. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.076
117. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with Aspirin for

- evidence-based PREEclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open*. 2016;6(6):e011801. doi:10.1136/bmjopen-2016-011801
118. Protocol de seguiment de l'embaràs. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). Accessed May 4, 2023. https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/Embaras-part-i-puerperi/Protocol-de-seguiment-de-lembaras/
 119. Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):922-923. doi:10.1016/j.ajog.2004.10.598
 120. Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005;209(2):65-68. doi:10.1055/s-2005-864116
 121. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-489. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.238
 122. Mone F, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Downey P, McCormack D, Culliton M, Stanton A, Cody F, Morrison JJ, Daly S, Higgins J, Cotter A, Hunter A, Tully EC, Dicker P, Alfirevic Z, Malone FD, McAuliffe FM. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022056. doi:10.1136/bmjopen-2018-022056
 123. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A, Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(5):475-484. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x

124. Woo Kinshell ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, Elango R, Cormick G, Belizan JM, Hofmeyr GJ, Magee LA, von Dadelszen P, PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(11):1833-1843. doi:10.1111/1471-0528.17222
125. Organización Mundial de la Salud. *Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia.* Organización Mundial de la Salud; 2014:41. Accessed April 26, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/138405>
126. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients.* 2021;13(11):3854. doi:10.3390/nu13113854
127. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GSJ, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):354-361. doi:10.1097/01.AOG.0000128902.84876.d4
128. Llorba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, De Diego R, Martínez-Astorquiza T, Alijotas-Reig J, Sánchez-Duran MA, Sánchez O, Carreras E, Cabero L. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824-833. doi: 10.1159/000509662.
129. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llorba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1126-S1144.e17. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
130. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(2):17. doi:10.1007/s11906-020-1026-8
131. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric

antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2933-2940. doi:10.1172/JCI86957

132. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, Stika CS, Rytting E, Wang X, Ahmed MS, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):666.e1-666.e15. doi:10.1016/j.ajog.2021.05.018
133. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V, Middleton LJ, Ahmad S, Wang K, Vince AT, Hewett P, Spencer K, Khan KS, Daniels JP, StAmP trial Collaborative Group. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(4):478-488. doi:10.1111/1471-0528.16013
134. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, De Paco Matallana C, Cicero S, Greco E, Singh M, Janga D, Del Mar Gil M, Jani JC, Barthä JL, Maclagan K, Wright D, Nicolaides KH. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation*. 2021;144(9):670-679. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963
135. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1171-S1181. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.040
136. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2018;35(2):160-172. doi:10.1111/dme.13523
137. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374(5):434-443. doi:10.1056/NEJMoa1509819

138. Mendoza M, Bonacina E, Garcia-Manau P, López M, Caamiña S, Vives À, Lopez-Quesada E, Ricart M, Maroto A, de Mingo L, Pintado E, Ferrer-Costa R, Martin L, Rodríguez-Zurita A, Garcia E, Pallarols M, Vidal-Sagnier L, Teixidor M, Orizales-Lago C, Pérez-Gomez A, Ocaña V, Puerto L, Millán P, Alsius M, Diaz S, Maiz N, Carreras E, Suy A. Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(7):542-550. doi:10.1001/jama.2023.0691
139. Llorba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millán P, García-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:275613. doi:10.1155/2009/275613
140. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. [Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002)]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2004;60(5):406-416. doi:10.1016/s1695-4033(04)78299-5
141. De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:48-66. doi:10.1016/j.preghy.2019.03.005
142. Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):429-436. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.014
143. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1049-1056. doi:10.1055/s-0034-1371705

144. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, McCowan LM, Simpson NAB, Dekker GA, Roberts CT, Rodems K, Noland B, Raymundo M, Walker JJ, North RA. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;64(3):644-652. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03578
145. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):188-193. doi:10.1002/uog.15982
146. Wright D, Tan MY, O’Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087
147. Johnson JM, Walsh JD, Okun NB, Metcalfe A, Pastuck ML, Maxey CM, Soliman N, Mahallati H, Kuret VH, Dwinnell SJ, Chada R, O’Quinn CP, Schacher J, Somerset DA, Paterson K, Suchet IB, Silang KA, Paul H, Nerenberg KA, Johnson DW. The Implementation of Preeclampsia Screening and Prevention (IMPRESS) Study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(2):100815. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100815
148. Prasad S, Sahota DS, Vanamail P, Sharma A, Arora S, Kaul A. Performance of Fetal Medicine Foundation algorithm for first trimester preeclampsia screening in an indigenous south Asian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):805. doi:10.1186/s12884-021-04283-6
149. Rezende KB de C, Cunha AJLA da, Amim Junior J, Bornia RG. External validation of the Fetal Medicine Foundation algorithm for the prediction of preeclampsia in a Brazilian population. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:64-68. doi:10.1016/j.preghy.2019.05.006
150. Gómez DC, De Paco Matallana C, Rolle V, Valiño N, Revello R, Adiego B, Mendoza M, Molina FS, Carrillo MP, Delgado JL, Wright A,

Santacruz B, Gil MM. Performance of first-trimester combined screening of preterm pre-eclampsia: results from cohort of 10 110 pregnancies in Spain. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online April 26, 2023. doi:10.1002/uog.26233

151. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):95.e1-95.e12. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.023
152. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561
153. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, Zeng W, Mok TN, He Q, Li R. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(6):1465-1479. doi:10.1007/s00404-021-06349-4
154. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1222-S1236. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.018
155. Kawaguchi H, Kanagawa T, Yamamoto R, Sasahara J, Okamoto Y, Mitsuda N, Ishii K. Efficacy of discontinuing the use of low-dose aspirin at 28 weeks of gestation for preventing preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(11):2790-2797. doi:10.1111/jog.15395
156. EMA. ICH E9 statistical principles for clinical trials - Scientific guideline. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed May 4, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>